

Wiederbelebung des Gehirns

**von Joachim Klotz
Mainz 19822**

Meinen Eltern gewidmet

Not a direct result

Hiermit möchte ich Herrn Prof. Dr. R. Frey für
die Überlassung des Themas und die Unterstützung
bei dieser Arbeit recht herzlich danken.

Aus dem Institut für Anästhesiologie der Johannes -
Gutenberg - Universität Mainz

(kommissarischer Leiter: Prof. Dr. K. Stoßbeck)

Wiederbelebung des Gehirns

Inaugural-Dissertation
zur Erlangung der Würde des Doktors der Medizin
der Johannes-Gutenberg-Universität in Mainz

dem Fachbereich Medizin vorgelegt

von Joachim Klotz
aus Göppingen

Mainz 1982

Aus dem Institut für Anatomie der Universität
Göttingen - (Physiologie) (Kleinmannsches Institut)
(Kleinmannsches Institut) (Kleinmannsches Institut)

Wiederholung des 1. Semesters

Landwirtschaftliche Fakultät
zur Erlangung des Grades des Doktors der Medizin
des Königl. Medizinalrathes Dr. med. Dr. phil. Dr. jur. Dr. theol.



den Technischen Fakultät Göttingen

von Technischen Fakultät

des Göttingen

Leiden 1922

Dekan : Professor Dr. K.-H. Bäßler

1. Gutachter: Professor Dr. R. Frey

2. Gutachter: Professor Dr. A. Madjidi

Tag der mündlichen Prüfung: 13. 7. 1982

INHALTSVERZEICHNIS

	Seite
<u>1. Einleitung - Geschichte der "Reanimatologie"</u>	1
<u>2. Intrakranielle Physiologie und allgemeine Patho- physiologie</u>	3
2.1. Gehirndurchblutung	3
2.1.1. Meßverfahren und Normalwerte	3
2.1.2. Hirndurchblutung und Säure-Basen-Haushalt	5
2.1.3. Hirndurchblutung und arterieller Blut- druck - Autoregulation	7
2.1.4. Hirndurchblutung und arterielle Sauer- stoffspannung	9
2.1.5. Hirndurchblutung und Hirnfunktion	10
2.1.6. Hirndurchblutung und Lebensalter	11
2.1.7. Pharmakologische Beeinflussung der Hirn- durchblutung	11
2.2. Zerebraler Stoffwechsel - Energiebedarf des Gehirns - Meßverfahren, Normalwerte, Störungen	14
2.2.1. Zerebrale Stoffwechselumsatzrate für Sauerstoff	14
2.2.2. Zerebrale Stoffwechselumsatzrate für Glu- kose	17
2.2.3. Zerebrale Stoffwechselumsatzrate für Lak- tat	19
2.3. Liquor cerebrospinalis	21
2.3.1. Produktion und Elimination	21
2.3.2. Gewinnung	22
2.3.3. Zusammensetzung - Liquordiagnostik	23
2.4. Hirnödem	26
2.4.1. intrazelluläres - Auftreten, Diagnose	26
2.4.2. extrazelluläres - Auftreten, Diagnose	27
2.5. Intrakranieller Druck	28
2.5.1. Meßverfahren und Normalwerte	28
2.5.2. Erhöhung	30

	Seite
<u>3. Der Vorgang des Sterbens und dessen Umkehr</u>	34
3.1. Stadien, Wiederbelebung und Ergebnis	34
3.2. Pathophysiologische extrakranielle Ereignisse	41
3.3. Pathophysiologische, pathobiochemische und pathohistologische intrakranielle Ereignisse	44
3.3.1. Verletzbarkeit des Gehirns	44
3.3.2. Pathophysiologische Ereignisse	45
3.3.3. Pathobiochemische Ereignisse	49
3.3.3.1. Energiereiche Phosphate und Kohlenhydrat-Stoffwechsel	49
3.3.3.2. Lipidstoffwechsel	52
3.3.3.3. Proteinstoffwechsel	53
3.3.3.4. Flüssigkeitsverschiebungen	53
3.3.3.5. Katecholamine	54
3.3.3.6. Zerebrale Stoffwechselumsatzraten	55
3.3.4. Interpretation dieser Ereignisse	55
3.3.5. Pathohistologische Ereignisse	57
<u>4. Gehirnwiederbelebung</u>	59
4.1. Kardio-pulmonale Reanimation	60
4.2. Maßnahmen nach kardio-pulmonaler Reanimation	60
4.2.1. Allgemeine Gehirnorientierte Intensivpflege	60
4.2.1.1. Katheter	62
4.2.1.2. Kontrolle des arteriellen Blutdrucks	62
4.2.1.3. Immobilisierung und Beatmung	63
4.2.1.4. Arterielle Kohlendioxidspannung	64
4.2.1.5. Arterielle Sauerstoffspannung	65
4.2.1.6. Arterieller pH-Wert	65
4.2.1.7. Beurteilung des zentralen Nervensystems	66
4.2.1.8. Sedation bzw. oberflächliche Anästhesie	67
4.2.1.9. Steroide	67
4.2.1.10. Temperaturkontrolle	68
4.2.1.11. Kontrolle der Blutzusammensetzung	68
4.2.1.12. Ernährung	69

	Seite
4.2.2. Messung intrakranieller Parameter zur Sicherung der intrazerebralen Homöostase	69
4.2.2.1. Elektroenzephalographie	70
4.2.2.2. Messung und Korrektur des intrakraniellen Drucks	70
4.2.2.3. Computertomographie	72
4.2.2.4. Zerebral-venöser Katheter zur Messung von Sauerstoffspannung und Sauerstoff-, Glukose- und Laktat-Gehalt	73
4.2.2.5. Hirndurchblutung und Liquorzusammensetzung	73
4.2.3. Spezifische Hirnwiederbelebungsmaßnahmen	74
4.2.3.1. Förderung der Wiederdurchblutung	74
4.2.3.2. I.V.-Narkotika	77
4.2.3.3. Relaxation und Beatmung	85
4.2.3.4. Hypothermie	85
4.3. Abweichungen bei speziellen Hirnschädigungen	86
4.3.1. Hirnschädigung durch Schock	87
4.3.2. Fokale Ischämie	87
4.3.3. Schädel-Hirn-Trauma	88
4.3.4. Tumor	90
4.3.5. Metabolisch-toxische und infektiöse Hirnschädigung	90
4.4. Ethische Überlegungen	91
4.4.1. Einstellen der Therapie	92
4.4.2. Diagnose des Hirntodes	94
<u>5. Zusammenfassung</u>	96
<u>6. Verzeichnis der Abkürzungen</u>	98
<u>7. Literaturverzeichnis</u>	100

1. Einleitung - Geschichte der "Reanimatologie"

Die Lehre von der Wiederbelebung, die Reanimatologie - der Begriff wurde 1961 von Negovski eingeführt -, ist heute ca. 30 Jahre alt. Sie begann mit der Entwicklung der Wiederbelebung der Atmung in den 50er Jahren, und wurde in den 60er Jahren ergänzt durch die Wiederbelebung der Kreislauffunktion. Beide Techniken zusammen sind heute unter dem Begriff der Cardio- Pulmonalen Reanimation (CPR) oder Herz- Lungen- Wiederbelebung etablierte Maßnahmen. Die Schwächen der CPR liegen darin, daß viele Patienten trotz primär erfolgreicher Wiederherstellung der Atmungs- und Kreislauffunktionen sekundär an Komplikationen, die auf eine eingetretene Hirnschädigung zurückzuführen sind, versterben, oder mehr oder minder schwere neurologische Schäden davontragen (ca. 20% d. Langzeit - Überlebenden (68)). Letztere stellen eine immense finanzielle und emotionelle Belastung für ihre Familien und auch für die Gesellschaft dar, evtl. auch für sich selbst, falls sie das Stadium erreichen, wo sie ihren eigenen Zustand erkennen. Es ist deshalb nicht verwunderlich, daß sich die Wiederbelebungsforschung in der letzten Dekade vor allem auf das Gehirn als letztendliches Zielorgan aller wiederbelebenden Maßnahmen konzentrierte, um seine Überlebenschancen zu verbessern, ist es doch das Gehirn, das nicht nur wegen seiner steuernden Einflüsse auf Organe und Organsysteme die Lebensfähigkeit des Gesamtorganismus bestimmt, sondern auch aufgrund seiner "höheren Funktionen" überhaupt erst das menschliche Leben ausmacht.

Spricht man von der Wiederbelebung des Gehirns, so ergibt sich insofern ein prinzipieller Unterschied zur Wiederbelebung der Atmung oder des Kreislaufs, als es sich beim Gehirn um ein Organ, bei Atmung und Kreislauf hingegen

um physiologische Funktionssysteme handelt. Streng genommen kann man also deshalb nicht von einer Wiederbelebung des Gehirns sprechen, weil es dazu erst einmal tot sein müßte - am Beispiel eines Organs ist das die Nekrose. Nach allen bisherigen Erkenntnissen ist aber eine Nekrose nicht reversibel und das Gehirn daneben nicht regenerationsfähig. Um die Begriffe nicht zu verwässern, ist man jedoch bei dem Begriff der Wiederbelebung auch beim Gehirn geblieben (das englische Schrifttum kennt diese Probleme übrigens nicht, da "resuscitation" nicht nur Wiederbelebung sondern auch Wiedererweckung bedeutet).

Die Grundlage aller Maßnahmen, die das Gehirn schützen sollen, ist die Annahme, daß bei pathophysiologischen Ereignissen, die in der Lage sind, das Gehirn zu schädigen (das häufigste ist hier der Kreislaufstillstand), stets zumindest ein Teil der Hirnschädigung erst nach Behebung des Zustandes (also nach Wiederherstellung der Zirkulation) eintritt, da nur dieser Anteil einer Therapie zugänglich ist (61,62). Dies kann eine Störung der intrakraniellen Homöostase sein, die auch nach dem Insult noch ihre zerstörenden Wirkungen ausübt, oder eine Störung extrakranieller Organfunktionen, die eine Erholung des Gehirns verhindert. Die Untersuchungen haben dies auch tatsächlich bestätigt. Als Beispiel seien nur das "no reflow" - Phänomen (Ames 1968) der postischämische Hypermetabolismus oder die Hirnschwellung genannt (39). Negovski hat diese Ereignisse unter dem Begriff der "Postreanimationskrankheit" zusammengefaßt. In den letzten Jahren sind einige mehr oder minder vielversprechende Therapiepläne zur Bekämpfung der Postreanimationskrankheit versucht worden und es liegen auch bereits erste Ergebnisse vor, die Forschungen sind jedoch bei weitem noch nicht abgeschlossen. Es ist Ziel dieser Arbeit, den augenblicklichen Erkenntnisstand auf diesem wichtigen Gebiet aufzuzeigen und die weiteren Möglichkeiten abzustecken.

2. Intrakranielle Physiologie und allgemeine Pathophysiologie

Um die teilweise komplizierten Vorgänge, die bei Schädigungen des Gehirns ablaufen, verstehen zu können, ist die Kenntnis der physiologischen Zustände und der allgemeinen pathophysiologischen Sachverhalte unerlässlich. Es soll deshalb auf diese Faktoren eingegangen werden.

2.1. Gehirndurchblutung

Die Gehirndurchblutung (CBF) ist abhängig von dem vaskulären Widerstand, der wiederum abhängt vom Gefäßquerschnitt, und dem Perfusionsdruck (CPP), der sich als Differenz aus mittlerem arteriellem Druck (MAP) und intrakranielltem Druck (ICP) oder cerebral-venösem Druck, je nachdem, welcher höher ist, errechnet (35). Der CBF wiederum korreliert direkt mit dem cerebralen Blutvolumen (CBV), das Einfluß auf den ICP hat. Im Gehirn ist ein besonders subtiles Regulationssystem vorhanden, um die Blutversorgung möglichst unabhängig von extrakraniellen Störungen jeweils den Bedürfnissen anzupassen und damit die Homöostase zu sichern.

2.1.1. Meßverfahren und Normalwerte

Zur Messung des CBF bietet sich zunächst die Stickoxydul Inhalations-Methode nach Kety und Schmidt (44) an, die auch zur Messung der Koronardurchblutung eingesetzt wird. Der Nachteil dieser Methode liegt darin, daß sie nur die Messung der Gesamt-Hirndurchblutung erlaubt, und daher die diagnostische Aussagekraft begrenzt ist. Die Messung der regionalen Hirndurchblutung ist jedoch möglich mit der intraarteriellen Isotopen-Clearance-Methode nach Ingvar und Lassen (41).

Hierbei wird ein radioaktives inertes Gas (133 Xenon) in die Arteria carotis interna schnell injiziert und dannach der Verlauf der Radioaktivität über dem Schädel mit Hilfe mehrerer Szintillationszähler gemessen. Dabei ist das örtliche Auflösungsvermögen umso größer, je mehr Zähler eingesetzt werden, jedoch wird dadurch auch die rechnerische Auswertung in zunehmendem Maße kompliziert, sodaß immer mehr die elektronische Datenverarbeitung zur Auswertung der Meßergebnisse herangezogen wird, was die Methode natürlich teurer macht. Üblich sind heute 16-Detektor-Meßplätze, es existieren jedoch auch Meßplätze mit 32 und 35 Szintillationszählern.

Eine Fehlerquelle der Methode liegt in der Möglichkeit des Reflux der Tracer-Substanz in die Arteria carotis externa, sodaß sich die Durchblutung der extrakraniellen Anteile zur Gehirndurchblutung aufaddiert (31). Dies ist in besonderem Maße dann nachteilig, wenn ein Sistieren der Gehirndurchblutung als Sicherung der Diagnose des Hirntods (das Verfahren ist hier der Angiographie überlegen (31)) nachgewiesen werden soll, und muß deshalb durch ein entsprechendes technisches Vorgehen verhindert werden. Zusammenfassend muß gesagt werden, daß die Methoden zur Bestimmung des rCBF sehr aufwendig und noch nicht ausgereift sind.

Als Normalwerte für den CBF finden sich Werte um 50 ml/100g x min, wobei die graue Substanz mit ca. 90ml/100g x min wesentlich höhere Werte aufweist als die weiße mit ca. 23 ml/100g x min (35). Regional finden sich die höchsten Durchblutungswerte in der Präzentral-, Zentral- und Temporalbasal-Region, die niedrigsten in Frontal-, Frontobasal- und Okzipital-Region (80). Störungen der neuronalen Funktion zeigen sich bei CBF-Werten um 20 ml/100g x min, bei 15 ml/100g x min stellen die Nervenzellen ihre Funktion ein und bei 10 ml/100g x min schließlich kommt es zum Zelltod (62). Für die Durchblutung des Kleinhirns ergeben sich je nach Autor gleiche (23) bis mehr oder minder geringere (bis 33 ml/100g x min (73)) Werte als

für das Großhirn. Signifikant niedriger ist die Durchblutung des Rückenmarks (23).

2.1.2. Hirndurchblutung und Säure-Basen-Haushalt

Respiratorische Störungen des Säure-Basen-Haushalts, also Veränderungen des arteriellen CO_2 -Drucks (paCO_2), verändern den CBF, und zwar ist der CBF umso höher, je höher der paCO_2 ist. Untersuchungen haben gezeigt, daß dabei die regulierende Größe offenbar der pH-Wert des Hirngewebes, also der extrazellulären Flüssigkeit (ECF) ist (9), der mit dem Liquor-pH korreliert (62), der einfacher zu messen ist. Offensichtlich erfolgt dabei die Regulation des Gefäßtonus durch direkte Wirkung auf die glatte Gefäßmuskulatur und nicht über Regulationszentren, sodaß z. B. durch selektive Änderungen des Liquor-pH keine CBF-Änderungen erzielt werden können. Bei Erhöhung des paCO_2 erfolgt also durch Erniedrigung des pH-Wertes in der Gefäßwand die Erhöhung des CBF (78). Im physiologischen paCO_2 -Bereich von 25 - 60 mm Hg gilt dabei, daß durch Erhöhung des paCO_2 um 1 mm Hg der CBF um durchschnittlich 4 % gesteigert wird. Genauer besteht im Wachzustand eine exponentielle Beziehung zwischen beiden Größen (55), interessanterweise ist jedoch in Narkose das Verhältnis linear (36).

Es ist zu beachten, daß bei einer chronisch respiratorischen Azidose, z. B. bei chronisch respiratorischer Insuffizienz, der CBF wieder zum Normwert zurückkehrt, ebenso wie der Liquor-pH, trotz gesteigertem paCO_2 (obwohl die Ansprechbarkeit auf paCO_2 Veränderungen noch vorhanden ist), wenn nicht gleichzeitig eine Hypoxie vorliegt (1) (siehe auch Kap. 2.1.4.).

Bei paCO_2 -Werten kleiner 19 - 25 mm Hg werden ausgelöst durch die Verminderung des CBF Zeichen einer Hirngewebshypoxie nachgewiesen (2), z.B. Verminderung des pO_2 der vena jugularis, Verminderung des Sauerstoff-Glukose-Index (siehe auch Kap. 2.2.), EEG-Verlangsamung.

Unter bestimmten Bedingungen zeigen intrazerebrale Gefäße eine paradoxe paCO_2 -Antwort, was als intrakranielles steal-Phänomen bezeichnet wird. Es tritt auf bei stenosierenden Prozessen von Hirnarterien in den nachgeschalteten Durchblutungsbezirken. Wird in einem solchen Fall der paCO_2 gesteigert, so kommt es zu einer Abnahme des rCBF in dem minderversorgten Gebiet (21). Die Erklärung dafür ist, daß in dem minderdurchbluteten Gebiet die Gefäße aufgrund der vorliegenden Gewebsazidose ohnehin bereits maximal dilatiert sind. Wird nun der paCO_2 erhöht, so kommt es zur Dilatation der Gefäße der "gesunden" Hirnareale, sodaß der Gesamtperfusionsdruck abnimmt und damit auch die Durchblutung des geschädigten Gewebes. Analog dazu existiert auch ein "inverse-steal" oder "counter-steal"-Phänomen bei Verminderung des paCO_2 . Hierbei ist jedoch zu beachten, daß diese erwartete Verbesserung der Blutversorgung im geschädigten Gebiet durch Hyperventilation dann ausbleiben oder sogar ins Gegenteil umschlagen kann, wenn der geschädigte Bezirk noch durch eine Anzahl von normal reagierenden Kollateralen durchblutet wird, und diese Kollateralen durch die Hyperventilation auch noch gedrosselt werden. Im seltenen Einzelfällen kann daher der Versuch der therapeutischen Anwendung des inverse-steal-Phänomens auch eine Verschlechterung des Zustandes bewirken (13). Intrakranielles steal- oder inverse-steal- Phänomen werden auch unter dem Begriff der paradoxen CO_2 -Antwort zusammengefaßt.

Es wurde zu Anfang dieses Kapitels erwähnt, daß es die respiratorischen Störungen des Säure-Basen-Haushalts sind, die den CBF beeinflussen. Dies trifft nicht für metabolische Störungen zu, da die Blut-Hirn-Schranke (BBB) eine Diffusionsbarriere darstellt für die sauren und alkalischen Valenzen, die bei metabolischen Störungen auftreten (87). Es kommt hierbei entsprechend auch nicht zur Veränderung des pH-Wertes des Gewebes oder des Liquor.

Hingegen scheint das Kalium-Ion eine ähnlich wichtige Rolle bei der Regulierung des CBF zu spielen, wie das Wasserstoff-Ion (8).

2.1.3. Hirndurchblutung und arterieller Blutdruck - Autoregulation

Ähnlich wie in der Niere existiert auch im Gehirn ein Regulationssystem, das die Durchblutung in weiten Grenzen unabhängig vom mittleren arteriellen Druck (MAP) hält. Der Mechanismus dieser sog. Autoregulation ist noch nicht hinreichend geklärt, es werden nervale, metabolische und myogene Faktoren diskutiert. Obwohl in den letzten Jahren nachgewiesen wurde, daß auch die intracerebralen Gefäße eine autonome Innervation haben, sprechen viele Untersuchungsergebnisse dafür, daß die nervale Beeinflussung des CBF nur eine untergeordnete Rolle spielt. Experimente mit nicht pulsierender Durchblutung des Gehirns und daraus folgender CBF-Erhöhung bei gleichem MAP sprechen für eine myogene Vermittlung der Autoregulation (33), ebenso Ergebnisse aus anderen Untersuchungen (20). Wahrscheinlich wird also der Tonus der Gefäßmuskulatur direkt durch den Druck im Gefäß geregelt.

Die Autoregulation hat einen unteren Schwellenbereich und einen oberen Schwellenwert. Der untere Schwellenbereich liegt bei einem MAP zwischen 50 und 80 mm Hg, das heißt, daß zwischen diesen Blutdruckwerten die Autoregulation stufenlos aufgehoben wird (32), bei einem MAP unter 50 mm Hg ist der CBF proportional dem MAP, der CBF verhält sich also druckpassiv. Bei Hypertonie, Cerebralsklerose und Erhöhung des paCO_2 ist der Bereich bis auf MAP-Werte zwischen 100 und 120 mm Hg angehoben (22).

Der obere Schwellenwert liegt bei einem MAP von 120 - 130 mm Hg, höher bei Hypertonikern (145 - 175 mm Hg) (76) aufgrund einer Hypertrophie der glatten Gefäßmuskulatur (43). Wird der obere Schwellenwert überschritten, so kommt es zu einem "Durchbrechen" also zur Dilatation einzelner Gefäßareale, wobei die anderen konstringiert bleiben. Dabei erfolgt eine Plasmaexsudation und petechiale Blutungen im Bereich der "durchbrochenen" Gefäße, elektronenmikroskopisch läßt sich eine Endothelschädigung der betroffenen Arteriolen nachweisen. Diese Befunde erklären das Entstehen der hypertensiven Enzephalopathie (16).

Es gibt noch weitere Faktoren, die die Autoregulation beeinflussen. So führen die meisten pathophysiologischen Ereignisse, die das Gehirn schädigen können (Trauma, Hypoxie, Verminderung des CPP) in der Regel zum vorübergehenden Verlust der Autoregulation. Offenbar kommt es dabei aber nicht primär zum Tonusverlust der Gefäße mit Vasodilatation. Wird nämlich der MAP im Normbereich gehalten, so ergibt sich keine Änderung des CBF (59). Folge der gestörten Autoregulation ist, daß der CBF druckpassiv geregelt wird mit allen sich daraus ergebenden Folgen z. B. für das CBV oder den ICP. Eventuell können dann paradoxe Veränderungen des CBF beobachtet werden, wobei der CBF um so kleiner wird, je höher der MAP ansteigt. Ursache dieser paradoxen Reaktion ist die ICP-Erhöhung im Gefolge der MAP-Steigerung, die den CPP umso kleiner werden läßt, je höher der MAP

ansteigt (56).

Die Störung der Autoregulation kann in umschriebenen Hirnarealen oder auch, evtl. trotz umschriebener Schädigung, global auftreten. Der Vorgang wird auch "dissoziierte Vasoparalyse" bezeichnet. Eine "komplette Vasoparalyse" liegt dann vor, wenn gleichzeitig die CO_2 -Ansprechbarkeit verloren ist (was jedoch nur in seltenen Fällen vorkommt).

2.1.4. Hirndurchblutung und arterielle Sauerstoffspannung

Nimmt die arterielle Sauerstoffspannung (pa O_2) ab, so nimmt der CBF zu. Dieser Effekt tritt in nennenswertem Umfang erst bei pa O_2 -Werten unter 50 mm Hg auf. Bei sehr ausgeprägten Verminderungen des paO_2 sind Steigerungen des CBF um das 2 - 3 fache beschrieben (81). Es ist zu beachten, daß der CBF-regulierende Effekt des paO_2 vom bestehenden paCO_2 abhängt. Dabei erfolgt eine Erhöhung des CBF durch Verminderung des pa O_2 bereits bei höheren pa O_2 -Werten, wenn zum Zeitpunkt der Änderung der Ausgangswert des CBF durch eine Hypokapnie erniedrigt ist. Andererseits erfolgt die CBF-Steigerung erst bei tieferen paO_2 -Werten, wenn der CBF bereits durch eine Hyperkapnie gesteigert ist (72). Diese Beobachtung und auch die Tatsache, daß die CBF-Erhöhen im Gefolge von paO_2 -Erniedrigungen durch insulininduzierte Hypoglykämie erheblich reduziert werden können (46), legen die Vermutung nahe, daß auch hier der Schlüssel für die Regulation des CBF im pH-Wert des Gewebes liegt, daß also bei niederen paO_2 -Werten die aufgrund anaerober Glykolyse auftretende Laktazidose des Gewebes für die Durchblutungssteigerung verantwortlich zu machen ist, oder zumindest einen wichtigen Anteil daran hat.

Zusammenfassend kann gesagt werden, daß der paO_2 immer dann einen regulierenden Effekt auf den CBF ausübt, wenn Zeichen einer Gewebshypoxie im Gehirn auftreten. Dies kann bei einer Hypoxämie mit paO_2 -Werten unter 50 mm Hg der Fall sein, oder bei starker CBF-Verminderung durch exzessive Hypokapnie (paCO_2 kleiner 20 mm Hg). Schließlich ist dieser Sachverhalt noch dafür verantwortlich zu machen, daß die Adaptation des CBF und des CSF pH an chronisch respiratorische Azidosen z. B. im Gefolge chronisch obstruktiver Lungen-erkrankungen dann nicht erfolgt, wenn gleichzeitig eine Hypoxämie vorliegt.

2.1.5. Hirndurchblutung und Hirnfunktion

Durch rCBF-Messungen konnte nachgewiesen werden, daß bei Aktivierung bestimmter Hirnfunktionen die Durchblutung des zugeordneten Hirngewebes zunimmt (z. B. führt eine visuelle Stimulation zu einer verstärkten Durchblutung der Sehrinde). Diese Zunahme der Durchblutung korreliert mit der Zunahme des regionalen Stoffwechsels (42).

Im Schlaf konnte während der orthodoxen Schlafphasen eine CBF-Steigerung von ca. 15 % gemessen werden, die jedoch nicht mit einer Erhöhung des cerebralen Stoffwechsels einhergeht. Während der REM-Schlaf-Phasen ist der CBF sogar um 80 % über den Normalwert erhöht, dabei ist die Steigerung regional unterschiedlich zwischen 60 % und 175 %. Diese kurzzeitige starke Erhöhung des CBF ist jedoch verbunden mit einer entsprechenden Steigerung des cerebralen Stoffwechsels (58).

Bei Fallen der Körpertemperatur nimmt der CBF entsprechend dem verminderten Stoffwechsel ab. Im Temperaturbereich zwischen 37°C und 15°C (starke Hypothermie) wurde dabei eine CBF-Abnahme von $1,4 \text{ ml}/100\text{g} \times \text{min} \times ^{\circ}\text{C}$ gemessen (62,79).

2.1.6. Hirndurchblutung und Lebensalter

Bernsmeier und Gottstein (6) haben nachgewiesen, daß sich der CBF bis zum 20. Lebensjahr um 50 % auf den Normalwert von ca. $50 \text{ ml}/100\text{g} \times \text{min}$ reduziert. Vom 20. bis zum 50. Lebensjahr bleibt er dann auf diesem Wert. Jenseits des 50. Lebensjahres nimmt der CBF im Alterskollektiv ab. Dabei sind große individuelle Unterschiede feststellbar, wobei bei einem Großteil der über 50-jährigen der CBF unverändert bleibt, er jedoch bei den restlichen mehr oder minder stark abnimmt.

2.1.7. Pharmakologische Beeinflussung der Gehirndurchblutung

(35) Entsprechend der geringen bis fehlenden Beteiligung nervaler Einflüsse auf die Regulation des CBF ist auch durch Gabe der entsprechenden Transmittersubstanzen oder ihrer Antagonisten keine oder nur eine sehr geringe direkte Änderung des CBF zu erwarten (es sei denn über ausgeprägte Veränderungen des MAP). Dies bestätigt sich im Experiment. So bleibt der CBF unbeeinflusst durch intravasale Gabe von: Noradrenalin, Angiotensin, Amphetamin, Adrenalin, Alpha-Blocker, Beta-Blocker, Antiadrenerge Substanzen, Azetylcholin, Histamin, Serotonin, Ganglienblocker, lediglich bei Tyramin konnte eine geringe Abnahme und bei Beta-stimulierenden Substanzen tierexperimentell eine Zunahme des CBF verzeichnet werden. Die geringe Beeinflussbarkeit des CBF durch diese Substanzen ist vermutlich darauf zurückzuführen, daß sie die BBB nicht penetrieren können.

Eine Änderung des CBF ist weiterhin nicht zu erreichen durch Adenosinkörper und durch Vasopressin, hingegen scheinen Prostaglandine zumindest im Tierversuch in der Lage zu sein, den Gefäßtonus der Hirngefäße zu beeinflussen, ob sie jedoch beim Menschen in der Lage sind, den CBF zu ändern, ist fraglich.

Eine Beeinflussung des CBF ist jedoch möglich durch zahlreiche vasoaktive Pharmaka. So senken Theophyllinkörper den CBF um 20-30 %, dabei wurde von einigen Autoren das Auftreten eines inverse-steal Phänomens beschrieben, was deren therapeutische Anwendung bei cerebrovaskulären Insult rechtfertigt. Ebenso konnte durch intravenöse Gabe von Nikotinsäure der CBF dosisabhängig um 15 - 50 % gesenkt werden, mit Raubasin konnte bei Applikation hoher i. v. Dosen eine CBF-Verminderung von 15 % erreicht werden, der gleiche Wert ergibt sich bei Gabe von Naphtidrofuryl. Der CBF konnte jedoch nicht durch Gabe von Mutterkornalkaloiden verändert werden.

Durch Papaverin konnte der CBF um 10-15 % gesteigert werden, dabei wurde jedoch das Auftreten eines steal-Phänomens im akuten Stadium cerebraler Mangeldurchblutungen beschrieben, sodaß sich die Substanz nicht zur Therapie solcher Zustände eignet, auch auf grund der kurzen Wirkungsdauer und der Nebenwirkungen. Mit Centrophenoxin, Pyrithioxin und auch Actihaemyl^R konnte eine selektive Steigerung des rCBF der grauen Substanz um 10-15 % erreicht werden, der vermutlich auf eine Stoffwechselsteigerung zurückzuführen ist. Niedermolekulare Dextrane steigern den CBF um 10-15 % durch Verminderung von Viskosität und Sauerstofftransportkapazität und Verbesserung der Mikrozirkulation.

Die Steigerung des CBF geht dabei über das Maß der Verminderung der Sauerstofftransportkapazität hinaus, woraus sich die therapeutische Anwendbarkeit erklärt (26). Hexobendin führt zu einer ausgeprägten Steigerung des CBF um bis zu 35 %, jedoch wurde hier wieder das Auftreten eines intracerebralen steal-Phänomens beobachtet. Eine sehr starke Erhöhung des CBF konnte durch Gabe von Acetazolamid erreicht werden: der CBF wird fast verdoppelt. Klinisch zeigt sich jedoch eine Verschlechterung des Zustands nach cerebraler Mangel durchblutung, z. B. Vergrößerung der Infarktzone nach fokaler Ischämie, sodaß das Präparat nicht zur Therapie solcher Krankheitsbilder geeignet ist.

Die wichtige Medikamentengruppe der Narkosemittel hat ebenfalls zum Teil einen ausgeprägten Einfluß auf den CBF. Dabei müssen die Inhalationsnarkotika von den intravenös applizierbaren unterschieden werden. Die Inhalationsnarkotika, wie Äther, Chloroform, Halothan, Cyclopropan bewirken im physiologischen Dosisbereich bei niedriger Narkosetiefe eine Abnahme, bei höherer jedoch eine deutliche Zunahme des CBF um Werte bis zu 25 % (82). Die CBF-Steigerung wird jedoch nicht von einer entsprechenden Zunahme des Stoffwechsels begleitet, sondern der O_2 -Verbrauch sinkt im Gegenteil noch ab. Eine Ausnahme in dieser Medikamentengruppe bildet das Stickoxydul, das in üblicher Dosierung (15 %) praktisch keine Veränderung des CBF oder des Sauerstoffbedarfs bewirkt.

Ganz andere Wirkungen ergeben sich für die intravenös applizierbaren Narkosemittel. Durch Applizieren von Barbituraten, Methohexital-Na und Propanidid in üblichen Dosen nahm der CBF um 40 bis 50 % ab. Dieser Effekt hält bei Barbituraten mit über 15 min länger an, als bei

Methohexital-Na und Propanidid mit je höchstens 10 min. Eine entsprechende Reduktion des cerebralen O_2 -Bedarfs wurde nachgewiesen. Auch hier existiert wieder ein Präparat, das keinen Einfluß auf den CBF hat. Es handelt sich hier um das Narkotikum Ketamine, das nur einen minimalen und maximal 5 min anhaltenden Effekt auf den CBF hat.

2.2. Zerebraler Stoffwechsel - Energiebedarf des Gehirns - Meßverfahren, Normalwerte, Störungen

Der Energiebedarf des Gehirns liegt bei ca. 17 cal/100g x min, bei einem Hirngewicht von 1500g also ca. 250 cal/min für das ganze Gehirn. Das entspricht einem Anteil am Gesamtenergiebedarf des Körpers in Ruhe von 10 bis 20 % bei einem Massenanteil von nur 2 % (35)! Das Gehirn bestreitet seinen Energiebedarf praktisch ausschließlich durch die aerobe Metabolisierung von Glukose, die 38 Mol ATP (entsprechend 690 kcal)/Mol Glukose liefert. Da der Energiestoffwechsel eine zentrale Rolle im Funktionsstoffwechsel des Gehirns spielt, soll hier näher darauf eingegangen werden.

2.2.1. Zerebrale Stoffwechselumsatzrate für Sauerstoff

Da die Sauerstoffspeicherfähigkeit des Gehirngewebes minimal ist (auch bei Berücksichtigung des an intrakapilläres Hämoglobin gebundenen Sauerstoffs nur ca. 0,26 mikro Mol/g Gehirn entsprechend O_2 -Bedarf für 10 sec (33)), ist die cerebrale Stoffwechselumsatzrate für Sauerstoff ($CMRO_2$) ideal geeignet, den augenblicklichen Energiestoffwechsel widerzuspiegeln. Wird also vom Gehirn in einer

bestimmten Zeit eine bestimmte Menge an O_2 aufgenommen so kann man davon ausgehen, daß auch tatsächlich die durch aerobe Metabolisierung von Glukose mit dieser Sauerstoffmenge entstehende Energie in dieser Zeit im Gehirn in Form von ATP bereitgestellt wurde. Dies ist z. B. bei den Stoffwechselraten von Glukose und Laktat (siehe folgende Kapitel) nicht der Fall.

Zur Bestimmung des $CMRO_2$ ist die Messung des CBF und des arteriellen und venösen Sauerstoffgehalts nötig. Der Sauerstoffgehalt des arteriellen und venösen Blutes läßt sich bei bekannter Hämoglobinkonzentration mit Hilfe der Sauerstoffbindungskurve des Hämoglobins aus dem pO_2 bestimmen, wenn die Meßbedingungen (pH, pCO_2 , Temperatur etc.) standardisiert werden (der Verlauf der Sauerstoffbindungskurve ist von diesen Faktoren abhängig!). Der Normalwert für den paO_2 beträgt ca. 100 mm Hg. Da das Hämoglobin bei diesem pO_2 praktisch zu 100 % gesättigt ist, ergibt sich ein Sauerstoffgehalt von ca. 20 ml/100 ml Blut. Sinkt der paO_2 auf Werte um 80 mm Hg, so kommt es bereits zu intellektuellen Beeinträchtigungen, Werte um 30 mm Hg (das Hämoglobin ist hier noch zu über 50 % mit Sauerstoff gesättigt) führen zum Bewußtseinsverlust (49). Dabei gilt, daß die Zeichen einer Hypoxie früher auftreten, wenn gleichzeitig der CBF vermindert ist (wie z. B. beim Einatmen eines sauerstoffarmen Luftgemisches mit folgender Hyperventilation und Hypokapnie). Andererseits treten die Zeichen der Hypoxie natürlich erst später auf, wenn der CBF erhöht ist (28). Der Normalwert für den cerebral-venösen pO_2 beträgt ca. 35 bis 45 mm Hg (dies entspricht einem Sauerstoffgehalt von 12 bis 16 ml/100 ml Blut). Als kritischer Wert für diese

Größe wurde 20 mm Hg bestimmt: erreicht der venöse pO_2 diesen Wert oder liegt er darunter, so muß davon ausgegangen werden, daß irgendwo im Gehirn eine Hypoxie vorliegt mit entsprechenden Stoffwechselveränderungen (35). Die Aussage ist nicht umkehrbar: liegt der venöse pO_2 über 20 mm Hg, so kann durchaus trotzdem an einer Stelle im Gehirn eine Hypoxie vorliegen, wenn der Fokus nur klein genug ist. Die diagnostische Aussagekraft dieser Meßgröße wird dadurch gemindert.

Es soll hier noch erwähnt werden, daß im Gehirngewebe der pO_2 bis 1 mm Hg betragen kann, ohne daß eine Hypoxie vorliegt (35).

Der $CMRO_2$ ergibt sich als Produkt aus der arterio-venösen Sauerstoffdifferenz (bei den aufgeführten Normalwerten ca. 6 ml) und dem CBF (ca. 50 ml/100g x min), sodaß sich ein Normalwert von ca. 3 ml/100g x min errechnet.

Im allgemeinen ist, wie in Kapitel 2.1. bereits ausgeführt, der CBF sehr gut an die Stoffwechselaktivität, damit also auch an den $CMRO_2$, angepaßt, wenn auch dem paO_2 , wie in Kapitel 2.1.3. beschrieben, nur eine geringe Rolle bei der Regulation des CBF zukommt. In der Regel kann daher aus den regionalen CBF-Werten und den Änderungen des CBF durch Änderung des äußeren Milieus (z. B. Hypothermie) auf den regionalen $CMRO_2$ bzw. Änderungen des $CMRO_2$ geschlossen werden. So zeigt der $CMRO_2$ die gleiche Abhängigkeit vom Lebensalter wie der CBF. Weiterhin sinkt der $CMRO_2$ bei Hypothermie logarithmisch ab, um bei 18°C Werte um 1 ml/100g x min anzunehmen. Bei Messungen des regionalen $CMRO_2$ zeigt sich,

daß das Mark nur $1/3$ des Sauerstoffbedarfs der Rinde hat, was auch ungefähr den CBF-Relationen entspricht. Ferner zeigen sich regionale $CMRO_2$ -Unterschiede der Rinde in Abhängigkeit vom Funktionszustand, sodaß bei Aktivierung bestimmter Hirnfunktionen das zugeordnete Hirnareal einen höheren $CMRO_2$ aufweist.

Korrelieren Veränderungen des CBF nicht mit denen des $CMRO_2$ (z. B. orthodoxer Schlaf, Inhalationsnarkose), so wurde im Kapitel 2.1. darauf extra hingewiesen.

2.2.2. Zerebrale Stoffwechselumsatzrate für Glukose

Die Bestimmung der cerebralen Stoffwechselumsatzrate für Glukose ($CMRGlc$) erfolgt analog der Bestimmung des $CMRO_2$, nur daß an Stelle der arteriovenösen Sauerstoffdifferenz die arteriovenöse Glukosedifferenz einzusetzen ist. Die aufgenommene Glukose wird in die Stoffwechselwege des Citratzyklus (Tricarbonsäurezyklus) via Glykolyse und des Pentosephosphatzyklus (Hexosemonophosphatshunt) eingeschleust.

Es wurde bereits erwähnt, daß die Glukose praktisch alleiniges Substrat der cerebralen Energiegewinnung ist. Bereits physiologischerweise ist jedoch der Blutglukosespiegel stärkeren Schwankungen unterworfen. Das Gehirn begegnet diesen Schwankungen durch einen aktiven, energieabhängigen Transport aus dem Blut in die Hirnzelle, der gesteuert wird durch den Bedarf und den Insulinspiegel im Blut, nicht jedoch durch das arterielle Angebot (27). Es ergibt sich hier also ein prinzipieller Unterschied zu dem Sauerstofftransport, der offenbar nur durch passive Diffusion erfolgt.

Weiter legen sich die Hirnzellen einen Glukosevorrat in Form von Glykogen an, der in der Lage ist, den Bedarf für mehrere Minuten zu decken. Schließlich werden nur ca. 30 % der aufgenommenen Glukose direkt der Energiegewinnung zurückgeführt, die verbleibenden 70 % verwendet das Gehirn für die Synthese von Aminosäuren, Nukleinsäuren, Proteinen, Peptiden und Lipoiden, die erst zu einem späteren Zeitpunkt durch oxidativen Abbau Energie liefern (35). Aus diesen Tatsachen erklärt sich zum einen, weshalb der aktuelle CMRGlc nicht immer unbedingt die augenblickliche Energiestoffwechsellage des Gehirns widerspiegelt, zum anderen die große Anpassungsfähigkeit des Gehirns auf hypoglykämische Zustände. So werden arterielle Blutglukosespiegel bis herab zu 50mg % stets toleriert (35). Sinkt der Glukosespiegel weiter, so ist die cerebrale Symptomatik und evtl. auftretende Schädigung abhängig von der individuell unterschiedlichen Hypoglykämietoleranz. Jedoch ist auch bei Werten von nur 20mg % die arterio-venöse Glukosedifferenz des Gehirns nur von normal 9mg % auf 6mg % vermindert (27). Das Gehirn ist in der Lage, bei akutem Glukosemangel andere Substrate zur Energiegewinnung heranzuziehen. Dies wird dadurch dokumentiert, daß bei solchen Zuständen die Verminderung des CMRGlc nicht von einer entsprechenden Verminderung des CMRO₂ begleitet wird. Das Gehirn metabolisiert dabei zunehmend Aminosäuren (mit gleichzeitiger Steigerung der Aufnahme freier Plasmaaminosäuren) und Phosphatide (35). Bei Vorliegen eines chronischen Glukosemangels, z. B. beim Fasten, ist das Gehirn auch in der Lage, durch Umstellung des Enzymmusters der Mitochondrien zunehmend Ketonkörper (Azeto-Azetat, β -Hydroxy-butyrat) zu metabolisieren (29).

Der Normalwert des CMRGlc ergibt sich bei einer arterio-venösen Glukosedifferenz von 9 mg% zu 4,5 mg/100g x min. Dabei ergibt sich in Analogie zum CMRO₂, daß sich der CMRGlc, regional oder global, in der Regel im CBF-Wert widerspiegelt. Hierbei gilt jedoch anders als beim paO₂, daß dem arteriellen Glukosespiegel auch bei hypoglykämischen Zuständen keine regulierende Wirkung auf den CBF zukommt. Im Gegenteil kann durch Hypoglykämie eine CBF-Steigerung, die im normoglykämischen Zustand durch Hypoxie eingeleitet würde, sogar verhindert werden (siehe auch Kap. 2.1.4.)

2.2.3. Zerebrale Stoffwechselumsatzrate für Laktat

Bei der Bestimmung der cerebralen Stoffwechselumsatzrate für Laktat (CMR-Laktat) gilt wie im vorigen Kapitel, daß sie analog der Bestimmung des CMRO₂ erfolgt, diesmal muß anstelle der arterio-venösen Sauerstoffdifferenz die arterio-venöse Laktatdifferenz gesetzt werden. Es ergibt sich für diese Meßgröße ein negativer Wert, was ausdrückt, daß das Laktat im Gehirn nicht verbraucht sondern produziert wird.

Auch bei ausreichender Sauerstoffversorgung des Gehirns wird ein Teil der Glukose nur der anaeroben Glykolyse zugeführt und das entstehende Pyruvat entweder direkt, zum größten Teil jedoch zu Laktat reduziert in die Blutbahn abgegeben und nicht in den Zitronensäurezyklus eingeleitet. Der Energiegewinn beträgt dabei nur 2 MolATP ($\approx$ 54 kcal)/MolGlc. Dieser Anteil beträgt normalerweise ca. 5 % des CMRGlc, so daß ca. 0,2 mg/100g x min Laktat entstehen, die als CMR-Laktat gemessen werden (67). Ist die Sauerstoffzufuhr nicht ausreichend, z. B. bei Minderdurchblutung, Hypoxämie, Ischämie,

so steigt dieser Prozentsatz erheblich an, da vermehrt auf Glukosevorräte zurückgegriffen wird. Außerdem ist im Blut auch bei 100 %iger Sauerstoffsättigung mit 20 ml O_2 /100 ml Blut und normaler Blutglukosekonzentration von 100 mg/100 ml Blut ca. 3,5 mal so viel Glukose im Blut, wie durch den im gleichen Volumen enthaltenen Sauerstoff oxidiert werden kann. Dies erklärt, weswegen die stärkste Gewebsazidose im Gehirn durch Mangel durchblutung erreicht werden kann und nicht durch Ischämie, da das Laktat nur verhältnismäßig langsam die BBB penetriert (52). Diese langsame Penetration durch die BBB ist auch der Grund, weswegen der CMR-Laktat noch weniger als der CMRGlc die augenblicklichen Stoffwechselverhältnisse widerspiegelt. Dennoch ist der CMR-Laktat natürlich ein wichtiger Parameter zur Verifizierung hypoxischer Stoffwechselzustände.

Aus den Stoffwechselumsatzraten läßt sich der Sauerstoff-Glukose-Index (OGI) und der Laktat-Glukose-Index (LGI) bestimmen. Der OGI gibt an, wieviel Prozent der Glukose aerob metabolisiert werden, der LGI entsprechend den Anteil des anaeroben Abbaus. Man erhält die Indices als Quotient der cerebralen Stoffwechselraten, wenn diese in Mol/g x min angegeben werden, wobei jeweils der CMRGlc im Nenner zu stehen hat. Hierbei ist noch zu berücksichtigen, daß zur aeroben Metabolisierung von 1 Mol Glukose 6 Mol Sauerstoff nötig sind (also muß der CMRGlc mit 6 multipliziert werden) bzw. bei anaerober Metabolisierung von Glukose 2 Mol Laktat entstehen (entsprechend muß der CMRGlc hier mit 2 multipliziert werden). Da sich bei Bildung der Quotienten der CBF herauskürzt, können direkt die arterio-venösen Differenzen eingesetzt werden, sodaß die aufwendige Messung des CBF zur Bestimmung dieser Werte entbehrlich ist. Die diagnostische

Aussage der Indices liegt in der Aufdeckung cerebraler Hypoxien, bei denen der OGI erniedrigt und der LGI erhöht ist. Der Normalwert für den OGI beträgt 95 %, entsprechend ergibt sich für den LGI 5 %.

Allen Stoffwechselraten und folglich auch den Indices ist leider gemeinsam, daß keine sehr großen Erwartungen an die Meßgenauigkeit gestellt werden können. Dies ergibt sich schon aus den sehr kleinen arterio-venösen Konzentrationsunterschieden.

2.3. Liquor cerebropinalis

2.3.1. Produktion und Elimination

Der Liquor cerebrospinalis (CSF) wird in einer Menge von 0,5 ml/min gebildet. 70 % der Produktion entfallen auf die Plexus chorioidei der Hirnventrikel, die verbleibenden 30 % werden als extrazelluläre Flüssigkeit (ECF) gebildet. Hieraus ergibt sich bereits die enge funktionelle Kopplung der ECF des Gehirns und der CSF, die auch die gleiche Zusammensetzung haben. Zwischen Blut und CSF ist auf der ECF-Seite die BBB zwischengeschaltet, auf der Seite des "Ventrikelliquors" die Blut-Liquor-Schranke des Plexus chorioideus, die als Bestandteil der BBB aufgefaßt werden kann und ein ähnliches morphologisches Substrat bietet. Das morphologische Substrat der BBB sind vermutlich die ungewöhnlich dichten "tight junctions" der Endothelzellen der Hirngefäße und/oder die Gliafüßchen der Astrozyten, die offenbar lückenlos die Hirngefäße umkleiden (18). Aufgabe der BBB ist es, nur bestimmte Stoffe aus dem Blut ins Hirngewebe gelangen zu lassen, ihr kommt somit eine Schutzfunktion zu.

Der Fluß der in den Ventrikeln gebildeten CSF ist wie folgt: aus den Seitenventrikeln über die Foramina inter-ventricularia (Monroi) in den III. Ventrikel, von dort über den Aquaeductus cerebri in den IV. Ventrikel, durch die Apertura mediana und die Aperturæ laterales in den Subarachnoidalraum. Entsprechend dem langen Weg dauert es mehrere Minuten, bis sich Milieuänderungen des Blutes in der Zusammensetzung der CSF im Subarachnoidalraum auswirken, evtl. sogar einige Stunden in den Liquorräumen des Rückenmarks (62).

Die Resorption der CSF erfolgt entweder über die Lymphscheiden der Hirnnerven oder über die Hirnvenen, sofern die CSF wieder in den Extrazellulärraum gelangt, oder aber über die Venen der villi Arachnoideae der Pacchionischen Granulationen (62).

Die Aufgabe der CSF ist zum einen der mechanische Schutz des Gehirns. Zum anderen bildet sie ein Druckpolster zum Auffangen kleiner Druckschwankungen und einen "Druckkoppler" zur Übertragung intrakranieller Druckänderungen auf Gefäße und umgekehrt (18). Schließlich kommt ihr noch ein chemischer Schutz des Gehirns zu (siehe auch Kap. 2.3.3.).

2.3.2. Gewinnung

In vielen Fällen ist es nötig, CSF zur klinisch-chemischen Analyse zu gewinnen. Hierfür bieten sich folgende Verfahren an: Lumbalpunktion, Subokzipitalpunktion, Punktion eines Seitenventrikels mit Einbringen eines Katheters. In allen Fällen ist zur Vermeidung von systematischen Meßfehlern bei der Bestimmung gelöster Gase auf blasenfreie Entnahme ohne Totraumvolumen zu achten. Für eine einmalige Analyse wird man sich sicher für die Lumbalpunktion entscheiden. Komplikationen sind hier die untere Einklemmung bei erhöhtem intrakranielltem Druck und rascher Entnahme. Bei den Intensivpflegepatienten mit Hirnschädigung hat die Ventrikelpunktion folgende Vorteile:

1. Möglichkeit der wiederholten Entnahme von CSF
2. Bestimmung der aktuellen CSF-Zusammensetzung (siehe Kap.2.3.1.)
3. Möglichkeit der Messung des ICP
4. Möglichkeit der Druckentlastung bei ICP-Steigerungen (CSF-Drainage)
5. Möglichkeit der Durchführung eines Compliance-Tests (siehe Kap. 2.5.)

Technisch kann die Punktion mittels Bohrlochtrepation am Patientenbett durchgeführt werden (70). Punktiert wird das Vorderhorn des Seitenventrikels der nicht dominanten Hemisphäre. Mögliche Komplikationen sind das Nichtauffinden des infolge ICP-Steigerung evtl. kollabierten Ventrikels und eine Infektionsrate von ca. 2 % (62).

2.3.3. Zusammensetzung - Liquordiagnostik

Die CSF zeichnet sich durch die außerordentliche Konstanz ihrer Zusammensetzung und vor allem ihres pH-Wertes (Normalwert: 7,3), der in wesentlich engeren Grenzen als im Blut konstant gehalten wird, aus, woraus sich ihre chemische Schutzfunktion ableitet. Da die CSF mit der ECF des Gehirns in engem Kontakt steht, zeigen Veränderungen ihrer Zusammensetzung besser Störungen der intracerebralen Homöostase, als dies die Bestimmung der entsprechenden Meßgrößen im Blut könnte. So ist es bei Änderungen des cerebralen Säure-Basen-Haushalts der CSF-pH, der mit dem Grad des Bewußtseins korreliert. Auch steuert er die Atmung und den CBF (siehe Kap. 2.1.2.). Offenbar wird das Vorliegen einer cerebralen Gewebshypoxie ebenfalls besser durch den pO_2 der CSF dokumentiert, als durch den pO_2 des arteriellen Blutes, da durch Messungen des paO_2 keine evtl. vorhandenen Diffusionsbarrieren im Bereich der Kapillaren erfaßt werden (62).

Eine weitere wichtige Meßgröße ist der Laktat-Gehalt der CSF. Wie bereits in Kap. 2.2.3. ausgeführt stellt das Laktat das Endprodukt des anaeroben Glukoseabbaus dar. Erhöhungen sprechen also für das Vorliegen einer Hypoxie oder allgemeiner einer Stoffwechselstörung (z. B. auch nach Trauma). Der Normalwert des CSF-Laktat liegt bei 1,5 - 2,0 $\mu\text{Mol/ml}$. Bei Vorliegen einer Hirnschädigung steigt der Laktatgehalt an. Dabei kommt dem Ausmaß des Anstiegs ein prognostischer Wert zu: Patienten mit CSF-Laktat-Werten über 15 $\mu\text{Mol/ml}$ haben offenbar eine schlechte Prognose (62).

Einen ähnlichen Stellenwert scheint die erst vor relativ kurzer Zeit genauer erforschte Enzymdiagnostik der CSF einzunehmen. Mit ihrer Hilfe kann nicht nur eine Aussage über die Prognose getroffen werden, es kann auch das Ausmaß einer Hirnschädigung, z. B. nach Ischämie, besser bestimmt werden als durch die meist nur ungenau bekannte Zeit des Kreislaufstillstandes. Nicht zuletzt können damit therapeutische Erfolge sichtbar gemacht werden (50).

Auch Messungen des cAMP-Gehalts der CSF haben ergeben, daß dieser bei Patienten mit Hirnschädigung offenbar eine Aussage über den Schweregrad dieser Schädigung erlaubt: Im akuten Stadium ist der cAMP-Spiegel in der CSF umso höher, je größer das Ausmaß der Schädigung, im chronischen Stadium gilt das Gegenteil - je niedriger der cAMP-Spiegel, umso größer die Schädigung (52). Zur Erklärung dieser Beobachtung siehe Kap. 3.3.4..

Bezüglich der Zusammensetzung der CSF sei im übrigen auf nachstehende Tabelle verwiesen. Es zeigt sich, daß vor allem die Konzentration der Elektrolyte ungefähr mit der des Blutplasmas übereinstimmt.

Tab. 1: Zusammensetzung der CSF beim Menschen- Normalwerte. (Aus: (63), Übersetzung)

	Plasma(oder art. Blut)	CSF
pH	7,4	7,3
pCO ₂ mm Hg	35-45	>45
pO ₂ mm Hg	75-100	< 75
Bikarbonat mEq/l	23-26	22-25
Laktat µMol/ml	0,5-1,0	1,5-2,0
mg/100ml	4,5-9,0	14-18
Zellzahl 1/ml		0,5
Osmolarität mOsm/l	280-295	280-295
Natrium mEq/l	135-145	142-147
Kalium mEq/l	3,5-5,0	2,8-3,1
Magnesium mEq/l	1,5-2,5	2,23
Calzium mEq/l	2,1-2,6	2,28
Chlorid mEq/l	100-106	120-130
Bromid mEq/l	0	0,9
Anorg. Phosphat mEq/l	1,0-1,5	1,0
Eiweiß mg/100ml	6000-8000	15-45
Albumin mg/100ml	4000-5000	12-36
Globuline mg/100ml	2000-3000	3-9
Glukose µMol/ml	3.9-5.6	2,8-4,2
mg/100ml	70-100	50-75
N von Aminen µMol/ml	2.1-3,9	0,8
Bilirubin, ges. µMol/l	<12,0	0
mg/100ml	< 0,7	0
Phospholipide µMol/ml	2,9-5,2	0,11
mg/100ml	9-16	0,35
GOT uM/h·ml	1,00	0,66
LDH mU/ml	60-120	60-120

2.4. Hirnödeme

Aufgrund der durch das Vorhandensein der BBB entstehenden besonderen Diffusionsverhältnisse im Gehirn (die Astrozyten übernehmen im Gehirn die Funktion des interstitiellen Bindegewebes anderer Organe (18)) ergeben sich bezüglich Entstehung und Beeinflussbarkeit des Hirnödems Besonderheiten. Da das Hirnödem eine typische Begleiterscheinung der meisten Hirnschädigungen ist und oft zu Komplikationen führt soll hier darauf eingegangen werden.

2.4.1. intrazelluläres - Auftreten, Diagnose

Andere Ausdrücke sind zytotoxisches Hirnödem oder Hirnschwellung. Es entsteht durch Erhöhung der intrazellulären Osmolarität und nachfolgendem Wassereinstrom. Die Osmolarität kann erhöht werden durch Anhäufung von Stoffwechselprodukten, Einstromen von Natrium-Ionen in die Zelle durch Versagen der Ionenpumpen, und durch Molekülbruch. Zu diesen Ereignissen kommt es vor allem nach einer Ischämie aber auch z. B. nach einem Trauma. Die Lokalisation des intrazellulären Hirnödems ist vor allem in der grauen Hirnsubstanz. Die Komplikationen, die sich daraus ergeben, sind neben Volumenzunahme des Gehirns mit der Gefahr der ICP-Erhöhung die entstehende Diffusionsbarriere und die Kompression von Kapillaren. (35,62).

Die sichere klinische Diagnosestellung des intrazellulären Hirnödems ist nicht möglich. Gesichert werden kann es augenblicklich nur durch die histologische Untersuchung. Eine vielversprechende relativ neue Methode ist jedoch die der cerebralen Impedanzmessung: wandert das Wasser aus dem Extrazellulärraum in die Zellen ab, wie dies beim intrazellulären Hirnödem geschieht, so steigt der elektrische Widerstand des Gehirns an, was mittels der cerebralen Impedanzmessung festgestellt werden kann. Leider ist das Verfahren

noch im Experimentierstadium und noch nicht ausgereift, deshalb in der klinischen Routine bisher nicht anwendbar (62).

2.4.2. extrazelluläres - Auftreten, Diagnose

Andere Ausdrücke sind interstitielles, vasogenes oder nasses Hirnödem. Es entsteht durch Schädigung der BBB, so daß es zur Extravasation von Flüssigkeit kommt. Die BBB kann geschädigt werden durch Perfusion des Gehirns mit stark hypertonen Lösungen oder durch Serotoninfreisetzung im Hirngewebe (nicht in den Gefäßen!). Zu letzterem kommt es z. B. nach traumatischer Schädigung des Gehirns oder nach fokaler Ischämie (35). Ist die Ischämie auf das gesamte Gehirn ausgedehnt, so wird die BBB sogar noch dichter durch Entwicklung des intrazellulären Ödems und dichter werden der "tight-junctions", sofern die Ischämie nicht länger als 30 - 60 Minuten andauert (40). Da die pathophysiologischen Vorgänge, die zum extrazellulären Hirnödem führen, in aller Regel auch die Autoregulation stören, ist es verständlich, daß das Ausmaß und die Ausdehnung des extrazellulären Hirnödems außer vom Ausmaß der vaskulären Schädigung vor allem von der Höhe des MAP abhängt (35). Ähnliches gilt natürlich auch für die Entwicklung des intrazellulären Hirnödems.

Die Lokalisation des extrazellulären Hirnödems ist vor allem in der weißen Hirnsubstanz (35). Die Komplikationen ergeben sich in Analogie zu denen des intrazellulären Hirnödems, also Stoffwechsel- und Durchblutungsstörungen im Sinne einer Hypoxie.

Auch die Diagnose des extrazellulären Hirnödems kann nur durch histologische Untersuchungen gesichert werden. Es bietet sich aber wieder das Verfahren der Impedanzmessung an. Entsprechend der größeren extrazellulären Wassermenge wäre der Widerstand hier jedoch erniedrigt. Sicher wird diese Methode in den nächsten Jahren in ausgereifter Form an Bedeutung gewinnen.

2.5. Intrakranieller Druck

Das Gehirn wird als empfindlichstes Organ des Körpers mechanisch sehr effektiv durch die knöcherne Schädelkapsel geschützt. Deren Unnachgiebigkeit bewirkt aber, daß dem Gehirn eine physiologische Reaktion praktisch aller Gewebe auf einwirkende Noxen, nämlich die Schwellung bzw. das Ödem, nur in geringem Maße möglich ist. Da bei Entwicklung eines Hirnödems das Volumen um 10 - 18 % zunimmt, kann nur ca. $\frac{1}{4}$ der Gesamthirnmasse ödematös verändert werden, was zu einer Volumenzunahme des Gehirns um knapp 5 % führt. Ist ein größerer Prozentsatz des Gehirns geschwollen, so muß mit einer ausgeprägten ICP-Steigerung gerechnet werden, da 5 % des intrakraniellen Volumens ungefähr dem Anteil der in extrakranielle Räume verschiebbaren intrakraniellen Kompartimente entspricht (53) (siehe auch Kap. 2.5.2.). Auch intrakranielle Blutungen können sehr schnell zu Drucksteigerungen führen.

2.5.1. Meßverfahren und Normalwerte

Der ICP kann zuverlässig nur durch direkte Messung bestimmt werden. Es bieten sich hier vor allem zwei Verfahren an. Das eine ist das Einbringen eines intraventrikulären Katheters, wie bereits in Kap. 2.3.2. beschrieben. Das andere Verfahren

ist das Einsetzen einer flüssigkeitsgefüllten Schädelhohlschraube in den Subduralraum. Inzwischen ist es auch üblich geworden, die Dura nicht zu eröffnen und damit den epiduralen Druck zu messen, der jedoch 5 - 10 mm Hg oder mehr über dem ICP liegt (54). Der Vorteil ist das geringere Infektionsrisiko. Auch wenn bis in den Subduralraum vorgegangen wird ist das Verfahren weniger invasiv als die Ventrikelpunktion, diese hat jedoch den Vorteil, daß zusätzlich Liquorproben entnommen werden können, entweder zur Diagnostik oder zur ICP-Senkung. Ferner ergibt sich die Möglichkeit der Durchführung eines intrakraniellen Compliance-Tests (siehe nächstes Kap.). In allen Fällen sollte der hydrostatische Nullpunkt auf Kopfhöhe geeicht werden.

Der Normalwert des ICP hängt von der Lage ab, da er vom hydrostatischen Druck überlagert wird. Im Stehen oder im Sitzen ist er negativ mit einem Wert um -5 mm Hg, der lumbale CSF-Druck erreicht dabei Werte von ca. 40 mm Hg. Im Liegen steigt der ICP auf Werte zwischen 0 - 10 mm Hg an und ist dabei mit dem lumbalen CSF-Druck identisch. Wird der Kopf nach unten geneigt, so können Werte bis 50 - 60 mm Hg gemessen werden. Weiterhin nimmt der intrathorakale Druck, der z. B. beim Husten um 30 - 200 mm Hg erhöht sein kann, über die epiduralen Venen im Spinalkanal und über die Hirnvenen Einfluß auf den ICP. Je nach Körperlage wird dabei die Druckerhöhung teilweise oder auch vollständig (z. B. im flachen Liegen) auf den ICP übertragen. Im Schlaf ist der ICP aufgrund des durch $p\text{CO}_2$ -Erhöhung gesteigerten CBF und CBV physiologisch erhöht (49). Ruhe-ICP-Werte in aufrechter Haltung über 20 mm Hg sind pathologisch und therapiebedürftig (67).

2.5.2. Erhöhung

Der intrakranielle Inhalt gliedert sich wie folgt auf:

65 % Gehirnwasser, 25 % Gehirntrockensubstanz - beide sind nicht in extrakranielle Räume verlagerbar und wie der gesamte Schädelinhalt inkompressibel. Die CSF nimmt 7 % des Volumens ein, die verbleibenden 3 % sind kapilläres Blut. Unberücksichtigt ist hier das Volumen der großen Gefäße, die 10 % des intrakraniellen Volumens ausmachen, die obenstehenden Zahlen beziehen sich folglich auf die verbleibenden 90 %. Von den aufgeführten Kompartimenten sind teilweise in den extrakraniellen Raum verschieblich: CSF, kapilläres und vasaless Blut (62).

Folgende Parameter kontrollieren und beeinflussen den ICP: Dehnbarkeit, Volumen und Druck von Arterien und Venen innerhalb des Schädels; der venöse Rückfluß; das Verhältnis von Bildung und Absorption von CSF; die osmotischen Gradienten zwischen CSF, Gehirn und Blutplasma. Störungen eines oder mehrerer dieser Parameter können zu ICP-Steigerungen führen, ebenso wie andere, lokalisierte intrakranielle Raumforderungen, z. B. Tumor oder Blutung. Zunächst geht eine Raumforderung jedoch in das Stadium der Kompensation über, d. h. die aus dem intrakraniellen Raum verdrängbaren Volumina werden verdrängt. Handelt es sich um eine schnell verdrängende Raumforderung (z. B. Blutung, Ödem), so kommt es zu einer Verschiebung der CSF und zur Kompression von Venen, bei langsam verdrängenden Prozessen (z. B. Tumor) besteht zusätzlich die Möglichkeit der Resorptionssteigerung der CSF (62). Sind die Möglichkeiten der Kompensation ausgeschöpft, was bei einer Volumensteigerung von ca. 5 % der Fall ist, so führen bereits kleine Volumensteigerungen zur ausgeprägten Erhöhung des ICP. Es ist deshalb oft wichtig, solche Prozesse zu erkennen, bevor der ICP gesteigert ist.

Dies ist möglich mit Hilfe des intrakraniellen Compliance-Tests: 0,1 - 1 ml isotonische Salzlösung werden rasch intraventrikulär injiziert. Bei normalen Verhältnissen reicht die Kompensationskapazität aus, um die ohnehin nur geringe Drucksteigerung schnell zu kompensieren. Bei Vorliegen eines raumfordernden Prozesses hingegen, bei dem die Kompensationskapazität bereits ausgereizt ist, kommt es zur ausgeprägten und dauerhaften Erhöhung des ICP (der Test sollte deshalb mit großer Vorsicht durchgeführt werden, um bedrohliche ICP-Steigerungen zu vermeiden): die intrakranielle "Compliance" ist vermindert (49). Natürlich ist der Begriff der Compliance in diesem Fall keine wissenschaftlich exakt definierte, beschreibende Größe, sondern nur eine nützliche Analogie, da Flüssigkeiten bekanntlich inkompressibel sind, mithin keine Compliance besitzen können.

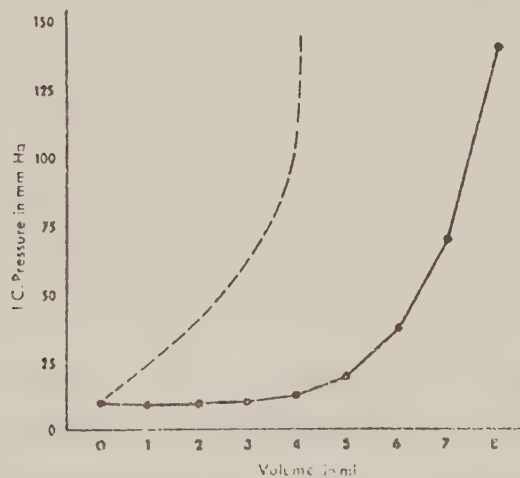


Abb. Nr. 1: Intrakranielle Compliance (Aus: (62))

ICP in Abhängigkeit vom injizierten Volumen, hier am Affen, Injektion in einen extraduralen Ballon. Durchgezogene Linie: Normale Reaktion. Gestrichelte Linie: Reaktion bei verminderter intrakranieller Compliance.

Die Hauptgefahr bei erhöhtem ICP ist die Verminderung des CBF durch Verminderung des CPP. Der CPP wird errechnet als Differenz aus MAP und ICP, sodaß Erhöhungen des ICP eine Verminderung des CPP zur Folge haben. Der kritische untere Wert für den CPP liegt bei ca. 30 mm Hg und ist damit identisch mit dem Druck, der in dem der Arteriole zugewandten Ende der Kapillare herrscht (49). Verminderung des CPP auf Werte bis 50 mm Hg können durch autoregulatorische Dilatation der Gefäße aufgefangen werden ohne nennenswerte Änderung des CBF (62) (untere Grenze der Autoregulation), es besteht jedoch die Gefahr, daß die dadurch bedingte Erhöhung des CBV den ICP weiter steigert. Das gleiche gilt für reflektorische Erhöhung des MAP. Hier wird die Möglichkeit der positiven Rückkopplung bzw. eines circulus vitiosus deutlich, die zur lebensbedrohlichen ICP-Steigerung führt, wenn sie nicht therapeutisch durchbrochen wird. Deshalb muß eine Verminderung des CPP durch erhöhten ICP stets durch Senkung des ICP erfolgen und nicht durch Erhöhung des MAP (67). Der circulus vitiosus wird noch dadurch unterstützt, daß ab bestimmten ICP-Werten die kleinen Venen der Villi Arachnoideae komprimiert werden, und damit die Liquor-resorption gestört ist (62). Erreicht der ICP den MAP, so wird der CPP zu Null und es kommt zum Sistieren der Hirndurchblutung mit Entwicklung des Hirntods.

Ist der ICP erhöht, d. h., erreicht er Werte über 20 mm Hg, so kann man vor allem bei Kindern das Auftreten sogenannter Plateauwellen beobachten, wo der ICP kurzzeitig (5 - 20 min, evtl. auch länger) auf Werte von 50 - 100 mm Hg ansteigt, um dann wieder abzufallen. Diese Plateauwellen treten im allgemeinen wiederholt auf, es wird vermutet, daß sie auf das Verhandensein einer bestimmten Eigenrhythmik des Gefäßtonus zurückzuführen sind. Die Zeiten mit erhöhtem ICP gehen dabei mit Störungen des Bewußtseins, der Atmung und des Blutdrucks und Verminderung des CBF einher (35). Deshalb ist auch bei mäßig erhöhtem ICP die Aufzeichnung des ICP-Verlaufs oft indiziert, auch um die Effizienz der eingeleiteten

Therapie zu überprüfen.

Erreicht der ICP Werte um 120 mm Hg, so kommt es in der Regel, vor allem auch wieder bei Kindern, zum Auftreten des Cushing-Reflexes oder Cushing-Trias mit Erhöhung des MAP, Bradykardie und Atemstörungen, der vermutlich auf Kompression eines Gewebeareals im Bereich der Medulla oblongata zurückzuführen ist - deshalb kann eine entsprechend lokalisierte, verdrängende fokale Raumforderung den Reflex evtl. bereits bei geringeren ICP-Steigerungen auslösen-. Die Erhöhung des MAP reicht dabei aber nicht aus, um einen Mindest-CPP von 50 mm Hg aufrecht zu erhalten, sodaß der CBF vermindert ist (35). Im übrigen gilt auch hier, daß die MAP-Steigerung zu einer weiteren Erhöhung des ICP führen kann.

Innerhalb der Liquorräume breitet sich eine ICP-Steigerung ungehindert aus. Vor allem bei fokalen Raumforderungen kommt es aber innerhalb des Gehirngewebes zum Auftreten von Druckgradienten, deren Höhe mittels intracerebraler Messungen mit bis zu 120 mm Hg bestimmt wurde (14). Über Verlauf und Gesetzmäßigkeiten dieser Druckgradienten ist bisher nur sehr wenig bekannt. Auch bei diffusen Raumforderungen mit ICP-Steigerung wurden lokal höhere Drucke gemessen. Es ist dies an den Stellen im Schädelinneren, an denen typischerweise eine Einklemmung erfolgen kann, also Falx, Tentorium und Foramen magnum. Einklemmung an diesen Strukturen führt über den erhöhten lokalen Gewebedruck, evtl. auch bei mäßig oder überhaupt nicht erhöhtem ICP, durch Durchblutungs-minderungen zu entsprechender neurologischer Symptomatik (z. B. Störung der Atmung, der Motorik, der autonomen Regulation, des Bewußtseins) (62). Ist das Auftreten solcher Störungen auf eine Einklemmung zurückzuführen, so ist schnelles Handeln angezeigt. Über die Therapie der ICP-Steigerung siehe Kap. 4.2.2.2.

Die relativ unspezifische klinische Symptomatik der ICP-Steigerung besteht aus Kopfschmerzen, Übelkeit, Erbrechen, Bewußtseinseinschränkung. Erst nach ca. 2 Tagen kommt es zum sichereren Zeichen der Stauungspapille. Bei chronischem Bestehen zeigen sich schließlich auch Veränderungen am Schädel an der Sella und evtl. eine Verschiebung der Mittellinie (62).

Tab. 2: Zerebrale Variablen - Normalwerte beim Menschen. (Aus: (67), Übersetzung)

Größe	Abk.	SI-Einheiten	traditionelle Einheiten
Hirndurchblutung	CBF	0,5ml/g·min	50ml/100g·min
Zerebrovaskulärer Widerstand	CVR	27kPa·g·min/ml	2,0mmHg·100g·min/ml
Zerebrale arteriovenöse Sauerstoff-Differenz		3,0μMol/ml	6,7ml/100ml
Zerebrale arteriovenöse Glukose-Differenz		0,5μMol/ml	9,0mg/100ml
Zerebrale arteriovenöse Laktat-Differenz		-0,05μMol/ml	-0,45mg/100ml
Zerebraler Sauerstoff-Verbrauch	CMRO ₂	1,5μMol/g·min	3,36ml/100g·min
Zerebraler Glukose-Verbrauch	CMRGlc	0,25μMol/g·min	4,5mg/100g·min
Zerebraler Laktat-Verbrauch	CMRL	-0,023μMol/g·min	-0,21mg/100g·min
Zerebral-venöser pO ₂		4,7-6,0kPa	35-45mmHg
Intrakranieller Druck	ICP	<2,7kPa	<20mmHg (=26cm H ₂ O)
Zerebraler Perfusionsdruck	CPP	>10,7kPa	>80mmHg

3. Der Vorgang des Sterbens und dessen Umkehr

3.1. Stadien, Wiederbelebung und Ergebnis

Bekanntlich gibt es zahlreiche Ursachen, an denen ein Mensch versterben kann. Bei genauerem Studium des Vorgangs des Sterbens zeigt sich jedoch, daß regelmäßig bestimmte Stadien durchlaufen werden, die sich von Ursache zu Ursache stark ähneln und stets über ein Terminalstadium letztendlich zum Kreislaufstillstand führen und

damit den klinischen Tod einleiten (63). Der klinische Tod ist definiert als die Zeit des Sistierens von Kreislauf, Atmung und Hirnfunktion, während der die Einleitung der Wiederbelebung zur *restitutio ad integrum* führt (65). Vereinfacht könnte man also das Ziel moderner Wiederbelebungs-forschung als Versuch darstellen, die Phase des klinischen Todes zu verlängern.

Erfolgt die Wiederherstellung der Atmungs- und Kreislauf-funktion erst nach der Phase des klinischen Todes, so kommt es zu einer Defektheilung mit mehr oder minder ausgeprägten Störungen vor allem im zentral-nervösen Bereich, da das Gehirn die geringste Toleranz für einen Durchblutungs-stop hat. Das Ausmaß des Defektes hängt nach bisherigen Vorstellungen hauptsächlich von der Zeit des Zirkulationsstillstandes ab, jedoch ist bereits lange bekannt, daß es durchaus Zustände gibt, die die Ischämietoleranz des Gehirns vergrößern können, z. B. Hypothermie durch die Verminderung des cerebralen Stoffwechsels. Da es sich hierbei um Maßnahmen handelt, die vor dem Insult eingeleitet werden, spricht man von protektiven, und grenzt sie damit ab gegen die wiederbelebenden, die erst nach dem Insult eingeleitet werden und augenblicklich Gegenstand der Forschung sind (siehe Kap. 4.2.).

Abb. 2 zeigt als Flußdiagramm von den Terminalstadien ausgehend den Verlauf des Sterbens und das Ergebnis der Wiederbelebung nach verschiedenen Zeiten.

Von den acht Terminalstadien nimmt das letzte, das primäre Gehirnversagen (z. B. toxisch oder traumatisch ausgelöst) insofern eine Sonderstellung ein, als es auch nach sofortiger Wiederherstellung der Zirkulation zu einer neurologischen

Defektheilung führt, ohne daß das Gehirn durch die Hypoxie geschädigt werden müßte, die sich im Gefolge des Kreislaufstillstands entwickelt.

"Ein Terminalstadium beginnt mit der Dekompensation der Abwehrmechanismen des Körpers auf Störungen vitaler Organsysteme" (63). Der gesamte Ablauf und die Reihenfolge der pathophysiologischen Vorgänge sind zum Teil abhängig von der auslösenden Ursache, jedoch wiederum untereinander sehr ähnlich. Hier der zeitliche Verlauf des Terminalstadiums am Beispiel des Ausblutens (63):

1. Schrittweiser Verlust von Denkvermögen, Bewußtsein, Atmungs- und Kreislauffunktion.
2. Terminale Apnoe
3. Agoniestadium: Schnappatmung, Auftreten vereinzelter Puls-
wellen geringer Amplitude. Das Agoniestadium kann als
letzter frustrierender Versuch des Organismus gewertet werden,
sich noch "selbst wiederzubeleben".
4. Klinischer Tod: Koma, Apnoe, Fehlen jeglicher Atembewe-
gungen, Pulslosigkeit, ZNS-Versagen noch reversibel.

Der zeitliche Verlauf wird dabei noch bestimmt von der Akutizität des Vorgangs, da bei relativ langsamer Entwicklung einer Gewebshypoxie noch Kompensationsmechanismen aktiviert werden können. Wird innerhalb des Zeitraums des klinischen Todes, der nach bisherigen Vorstellungen ca. 5 min dauert, neuere Untersuchungen lassen jedoch eine längere Zeitspanne vermuten, reanimiert, so kommt es bei sachge-
rechter Durchführung zu vollständiger Erholung mit Spontan-
atmung, bewußtseinsklarem und neurologisch normalem Patienten (Stadium I).

Wird erst später reanimiert, so tritt eine Defektheilung ein mit bewußtseinsklarem oder stuporösem Patienten mit neurologischen Ausfällen. Die Schäden können sich jedoch

zum Teil im weiteren Verlauf zurückbilden (Stadium II).

Bei längerer Verzögerung der Wiederbelebung bleibt der Patient bewußtlos und es zeigen sich Veränderungen im EEG. Der Zustand wird als vegetativer Zustand oder Koma prolongé bezeichnet (Stadium III). Im weiteren Verlauf kann der Patient jedoch aufklaren und Stadium II erreichen, oder es entwickelt sich sekundär der Gehirntod (Stadium IV - siehe nächsten Absatz).

Wird noch später reanimiert, so kann die Spontanatmung nicht wieder hergestellt werden. Der Patient bleibt bewußtlos, das EEG isoelektrisch: Es hat sich der Gehirntod oder Koma dépassé entwickelt (Stadium IV), wo die Funktion des gesamten Gehirns irreversibel ausgelöscht ist und lediglich spinale Reflexe noch erhalten sein können. Klinisch diagnostisch zeigt sich eine extreme Verminderung der arterio-venösen Sauerstoffdifferenz des Gehirns ($<2 \text{ ml}/100 \text{ ml}$) (?), des CMRO_2 und des CBF ($<10 \text{ ml}/100\text{g} \times \text{min}$) (31).

Bleibt der Kreislaufstillstand noch länger bestehen, so kommt es zur Ausbildung des biologischen panorganischen Todes, wo alle Körpergewebe in der Reihenfolge ihrer Verwundbarkeit durch Ischämie der Nekrose anheim fallen. Dies kann bei einzelnen Zellen mehrere Tage dauern.

Die genauen Zeiten, nach denen die verschiedenen Stadien erreicht werden, sind bislang nur sehr ungenau bekannt. Dies dürfte zum einen daran liegen, daß sie sicherlich individuell schwanken, zum anderen gibt es, wie bereits erwähnt, offenbar Maßnahmen, die diese Zeiten verlängern können und damit die Lebensfähigkeit des Gehirns, deren Erhaltung ja letzten Endes Ziel der Wiederbelebung ist, verbessern.

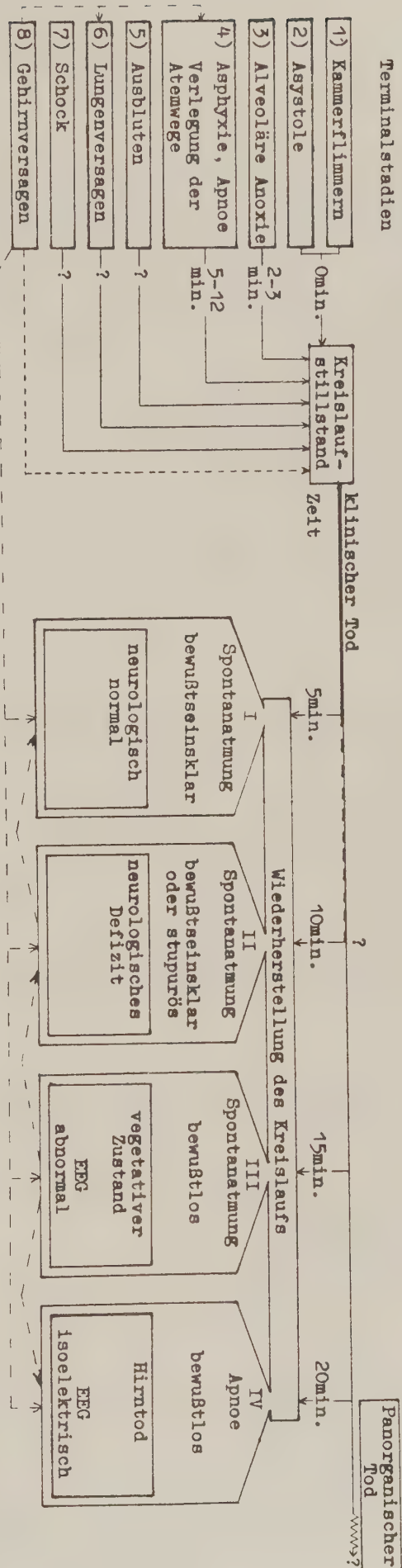


Abb. 2: Stadien und Reversibilität des Sterbens: Entwicklung des Kreislaufstillstands von den acht Terminalstadien; klinischer Tod mit reversiblen Hirnversagen, Dauer zur Zeit unbekannt; Ergebnis nach verschiedenen langen Zeiten des Kreislaufstillstands.
(Aus: (63), Übersetzung)

Um den neurologischen Status der Patienten zu beurteilen, wurden feinere Einteilungskriterien entwickelt als die Zuordnung in die 4 Stadien, die oben beschrieben wurden. Dazu existieren neurologische Untersuchungsbögen, mit deren Hilfe in regelmäßigen Abständen der neurologische Status der Patienten, bei denen dies indiziert ist (z. B. nach CPR), erhoben werden kann. Diese Untersuchungen (Bestimmung der Pupillengröße, Kornealreflex, kalorischer Nystagmus etc.) dienen nicht nur der Verlaufskontrolle, sondern auch der Aufdeckung von auftretenden Komplikationen, die therapiert werden müssen (intrakranielle Blutung; ICP-Erhöhung, falls ICP nicht aufgezeichnet wird etc.).

Eine sehr einfache und problemlose Erhebung des neurologischen Status ist mit Hilfe der Glasgow Koma Skala (Abb. 3) möglich, die 1974 von Jennett et al. entwickelt wurde. Sie basiert lediglich auf dem Öffnen der Augen, der verbalen und motorischen Antwort des Patienten. Dennoch erlaubt sie eine differenzierte Einstufung (3 - 15 Punkte). Darüber hinaus ist sie gut geeignet, um die Prognose zu bestimmen, worin neben der leichten Durchführbarkeit der Hauptwert liegen dürfte.

Abb. 3 Glasgow Koma Skala (aus: (15), Übersetzung)

		Punkte
Patient öffnet Augen	Spontan	4
	Auf Sprache	3
	Auf Schmerzreiz	2
	Nicht	1
Beste verbale Antwort	Orientiert	5
	Verwirrt	4
	Unpassend	3
	Unverständlich	2
	Keine	1

	Punkte
Beste motorische Antwort	
Befolgt Anordnungen	6
Lokalisiert Schmerz-	
reize	5
Zurückziehen auf	
Schmerzreiz	4
Flexion auf	
Schmerzreiz	3
Extension auf	
Schmerzreiz	2
Keine	1

Eine erweiterte Glasgow-Koma-Skala wurde von Safar (65) unter dem Namen Glasgow-Pittsburgh-Koma-Skala entwickelt. Selbstverständlich muß jede neurologische Untersuchung vor der Gabe von ZNS-depressiven oder neuromuskulär-blockierenden Substanzen durchgeführt werden.

Prognostisch günstige Zeichen sind eine rasche Rückkehr von Augen- und Atemwegsreflexen. Eine schlechtere Prognose muß bei Abwesenheit des oculocephalen und oculovestibulären Reflexes 6-12 Stunden nach CPR erwartet werden - zumindest eine neurologische Defektheilung ist zu befürchten. Pupillengröße, Augen- und Lidbewegungen, EEG-Aktivität und Rückkehrzeit der Spontanatmung sind weniger geeignet, die Prognose zu bestimmen (65).

Keinesfalls kann eine neurologische Untersuchung während der Durchführung der CPR darüber entscheiden, ob weiter reanimiert werden soll oder nicht (siehe dazu auch Kap. 4.4.1.), da die Durchführung der Untersuchung während der Reanimation technisch nicht möglich ist (65).

Ein sehr differenzierter Bewertungsbogen zur Bestimmung des neurologischen Defizits nach experimenteller Ischämie am Affen wurde von E. M. Nemoto, P. Safar et al. entwickelt (53). Hierbei werden Bewußtseinsgrad, Hirnnerven, motorische Funktionen und Atmungsfunktion zum Teil sehr differenziert eingeschätzt. Jede neurologische Abnormalität wird dabei mit Punkten belegt, es sind 500 Punkte erreichbar. Wird das Ergebnis durch 5 geteilt, so erhält man das neurologische Defizit in Prozent. 0 % bedeutet dabei neurologisch normal, 100 % liegt beim Gehirntod vor. Ein so hoch differenziertes Bewertungssystem war deshalb notwendig, weil am Tiermodell die Wirkung von Therapieplänen zur Verbesserung der post-ischämischen Enzephalopathie untersucht werden sollte (siehe Kap. 4.2.3.1., 4.2.3.2., 4.2.3.3.).

Schließlich existiert noch ein Diagnosebogen zur Sicherung des Hirntodes (siehe Kap. 4.4.2.).

3.2. Pathophysiologische extrakranielle Ereignisse

Kommt es zum Verlöschen von Atmungs- und Kreislauffunktion mit anschließender, erfolgreicher CPR, so tauchen Störungen an extrakraniellen Organsystemen auf. Als Ätiologie dieser Störungen kommen vor allem zwei Sachverhalte in Betracht: zum einen führt die Ischämie selbst zur Beeinträchtigung von Organfunktionen. Zum anderen fällt durch den zunächst reversiblen Funktionverlust des Gehirns, der auch nach CPR noch geraume Zeit weiterbestehen kann, die zentralnervöse Steuerung extrakranieller Organfunktionen aus und entsprechende Entgleisungen treten

auf. Das verhängnisvolle ist, daß diese Störungen wiederum rückwirkend die Erholung des Gehirns erschweren, indem sie über die geänderte Zusammensetzung des Blutes und den geänderten Blutdruck die gestörte extrakranielle Homöostase auch auf das Gehirn übertragen.

Folgende Störungen können nach klinischem Tod und CPR beobachtet werden (51): Durch Schädigung von Myokard und Reizleitungssystem kommt es zur Verminderung des Herzminutenvolumens. Weiterhin sind Blutgerinnung und Mikrozirkulation gestört (Schocklunge, Schockniere). Membran- und Gefäßpermeabilität sind erhöht, wodurch es zu Ödemneigung und vermehrtem Übertritt bakterieller Toxine aus dem Darminhalt ins Blut kommt. Da auch Leber- und Nierenfunktion gestört sind, entwickelt sich eine Toxämie, die Negovski als wichtigen Bestandteil der Postreanimationskrankheit ansieht. Er schlägt hier zur Therapie Entgiftungsverfahren wie Plasmaphorese, Hämosorption oder Austauschtransfusionen vor.

Störung der Nierenfunktion und der Membranpermeabilität führen zu Verschiebungen des Elektrolytgleichgewichtes, die Entwicklung von Schocklunge und Lungenödem zu insuffizientem Gasaustausch im Sinne einer sekundären Hypoxie und Hyperkapnie. Durch Ausfall der Steuerung der Organfunktionen durch das Gehirn ist die hormonelle Regelung durch die Hypophyse und die autonome Kreislaufregulation gestört (63), die Verlegung der oberen Atemwege durch Weichteilgewebe führt zu Hypoventilation oder Apnoe, katabole Stoffwechselvorgänge werden aktiviert.

Die Komplexität und enge Kopplung dieser pathophysiologischen Vorgänge wird hier deutlich, ebenso, daß zahlreiche positive Rückkopplungsmechanismen vorliegen, die unbedingt durch angepaßte intensivmedizinische Therapie durchbrochen werden müssen.

Eine verhältnismäßig seltene, plötzlich auftretende, schwerwiegende extrakranielle Komplikation ist das neurogene Lungenödem. Die Pathogenese ist noch nicht sicher geklärt, es taucht vor allem bei Patienten mit Schädel - Hirn - Trauma auf, jedoch seltener auch bei anderen akuten intrakraniellen Krankheiten (meist als Begleiterscheinung einer ICP-Steigerung). Zwei Theorien zur Pathogenese existieren: die erste nimmt als Ursache eine periphere Vasokonstriktion durch gesteigerte sympathische Aktivität und daraus folgend ein höheres Blutvolumen in der Lunge an. In der zweiten Theorie wird eine autonom vermittelte Konstriktion der Lungenvenolen als Ursache angenommen. Obwohl zur Zeit die erste Theorie als wahrscheinlicher angenommen wird, gibt es Untersuchungen, die eher die zweite Theorie als zutreffend vermuten lassen: Wird die Lunge denerviert, so kommt es nicht zum Auftreten des neurogenen Lungenödems (49). Das klinische Bild steht neben den klinischen Zeichen des Lungenödems unter den Zeichen der sympathischen Überaktivität. Deshalb wird das Krankheitsbild zuweilen als akuter Blutverlust fehldiagnostiziert. Wird es als solcher durch Volumensubstitution therapiert, so verschlechtert sich natürlich das klinische Bild durch weitere Erhöhung des ZVD. Eine sorgfältige Diagnosestellung ist deshalb notwendig (49). Die richtige Therapie besteht in der Gabe von Alpha-Blockern, wenn das Lungenödem frühzeitig erkannt wird (49). Auch die Überdruckbeatmung (IPPV, CPPV) kommt natürlich in Betracht, jedoch muß dann auf den ICP geachtet werden.

3.3. Pathophysiologische, pathobiochemische und pathohistologische intrakranielle Ereignisse

3.3.1. Verletzbarkeit des Gehirns

Das Gehirn macht mit einem Gewicht von ca. 1500 g nur 2 % des Körpergewichts aus, verbraucht dabei aber 20 % des Sauerstoffs und hat einen Anteil am Herzminutenvolumen von 15 %. Es ist zur Energiegewinnung auf die Metabolisierung von Glukose angewiesen und der Freiraum zur Anschwellung nach Verletzung ist durch den Schädel sehr begrenzt. Damit ist das Gehirn das verwundbarste Organ (62).

Wirkt eine Noxe auf das Gehirn ein, so zeigen sich jedoch erst nach geraumer Zeit morphologisch faßbare Veränderungen, es sei denn, die Noxe war mechanisch-traumatischer Natur (50). Auch nach zeitlich ausgedehnter Einwirkungsdauer (z. B. nach 60-minütiger Ischämie) sind cerebrale Störungen wie Zusammenbruch des Energiestoffwechsels, Zelldepolarisation, EEG-Suppression noch rückbildungsfähig (39). Trotz der Wiederherstellbarkeit solcher neuronaler Grundfunktionen gelingt es jedoch nicht, die neuronale Gesamtfunktion wiederherzustellen. Man kann heute davon ausgehen, daß diese Diskrepanz nicht ein biologisches Phänomen ist, sondern auf Ereignisse zurückzuführen ist, die sich nach Beseitigung der auslösenden Noxe abspielen. Es gibt also Schädigungen, die erst dann eintreten, wenn eine Wiederbelebung stattgefunden hat (dies trifft im übrigen auch für extrakranielle Organe zu). Es ergibt sich folgende zeitliche Einteilung der letztendlich eingetretenen Hirnschädigung (52):

1. Schädigungen, die während dem Insult ausgelöst werden und "reifen" (d. h. das Stadium der Irreversibilität erreichen).
2. Schädigungen, die während dem Insult ausgelöst werden und erst nach Wiederbelebung "reifen" aufgrund pathologischer Faktoren, die nur nach Wiederbelebung eintreten.

3. Schädigungen, die unmittelbar nach Wiederbelebung entstehen.

4. Spätschäden, die mehr als 6 Stunden nach Wiederbelebung entstehen.

Die Schäden von Nr. 2 - 4 können therapeutisch angegangen werden.

3.3.2. Pathophysiologische Ereignisse

Es wurde bereits mehrfach erwähnt, daß es zahlreiche Ereignisse gibt, die einen Organismus im allgemeinen und das Gehirn im speziellen schädigen können. In Abb. 4 sind in der oberen Reihe die pathophysiologischen Ereignisse aufgelistet, die letztendlich jeweils zur Schädigung des Gehirns führen. Es sind dies neoplastische, traumatische, entzündliche, ischämisch-anoxische und (extrakraniell) metabolische Störungen. Die meisten können fokal oder global auftreten, bei der Ischämie muß außerdem noch zwischen kompletter (z. B. bei Herzstillstand) und inkompletter (z. B. im Schock) unterschieden werden. Aus folgenden Gründen nimmt die Schädigung durch ischämisch-anoxische Ursachen eine Sonderstellung ein: Zum einen repräsentiert sie den größten Anteil der Fälle, wo primär Wiederbelebnungsmaßnahmen eingeleitet werden müssen (im Gefolge von Herz-Kreislaufkrankungen, Lungenerkrankungen oder anderen, selteneren Störungen, die zum Herzstillstand führen z. B. Unfall durch Elektrizität. Sämtliche anderen Ursachen der Abb. 4 zusammen werden allein durch Terminalstadium Nr. 8 in der Abb. 2 von Kap. 3.1. repräsentiert). Zum anderen zeigt sich bei näherer Untersuchung der pathophysiologischen Antwort auf alle anderen Noxen, daß meist ähnliche oder sogar gleiche Wege im Gehirn eingeschlagen werden und immer eine sekundär auftretende Ischämie Anteil an den neurologischen Zerstörungen hat. Zur genauen Erforschung vor allem auch

der pathobiochemischen Veränderungen (siehe nächstes Kap.) und zur Überprüfung von Therapieplänen zur Verbesserung oder Verhinderung der Hirnschäden erschien es deshalb sinnvoll, als Modell die Hirnschädigung durch globale komplette Ischämie-Anoxie heranzuziehen, da sie technisch einfach auslösbar und durch Messung der Dauer des Kreislaufstillstandes genau quantifizierbar ist. Deshalb beziehen sich die in Kap. 3 und in Kap. 4 gemachten Aussagen stets auf globale, komplette, ischämisch-anoxische Ereignisse, wenn nicht, so wird darauf ausdrücklich hingewiesen (siehe auch Kap. 4.3.).

Es ist nicht einfach, die pathophysiologische Antwort des Gehirns auf einen Kreislaufstillstand und nachfolgende Wiederbelebung aufzuzeigen, ohne die zugrunde liegenden pathobiochemischen Ursachen gleichzeitig zu behandeln. Da sie jedoch eine gewisse Relevanz haben, was die Steuerung der Therapie anbelangt, sollen sie hier im wesentlichen deskriptiv aufgeführt werden, im nächsten Kapitel erfolgt dann die Erörterung der zugrunde liegenden biochemischen Ereignisse.

Kommt es zu einem Sistieren des CBF durch einen Kreislaufstillstand, so werden dem Gehirn nicht die Metaboliten zugeführt, die die Energie für die Hirnfunktionen liefern. Daher kommt es bereits nach ca. 10 Sekunden zum Bewußtseinsverlust, wenige Sekunden später können keine Hirnströme mehr abgeleitet werden. Durch Versagen der Ionenpumpen und Autolyse hochmolekularer Verbindungen kommt es zu Wasser- und Elektrolytverschiebungen im Sinne eines intrazellulären Ödems. Zum Versagen der BBB mit Entwicklung eines extrazellulären Ödems kommt es nur nach sehr ausgedehnten Ischämiezeiten (30 - 60 Minuten) oder nach traumatischer bzw. entzündlicher Hirnschädigung (62).

Wird die Zirkulation nach einem Kreislaufstillstand von mehr als 5 - 10 Minuten Dauer wieder hergestellt, so ist zunächst das Bild der postischämischen Hyperperfusion zu beobachten: der CBF ist auf das 2 - 3 fache gesteigert, gleichzeitig kann eine ICP-Steigerung gemessen werden. Ursache ist die während der Ischämie aufgetretene Laktazidose des Gehirngewebes. Offenbar werden jedoch schon in diesem Stadium multiple kleine Hirnareale minderdurchblutet ("no-reflow"-Phänomen). Innerhalb von 15 - 30 Minuten sinkt der CBF stetig, um dann Werte von ca. 50 % des Normalwertes anzunehmen (63). Die Ursache des "no-reflow"-Phänomens, das 1968 von Ames beschrieben wurde, ist sicher nicht in einer Verminderung des cerebralen Stoffwechsels zu suchen, da dieser eher gesteigert ist. Bis heute ist nicht sicher bekannt, worauf dieses Phänomen zurückzuführen ist, vermutlich ist es die Kombination folgender Faktoren (31): Einengung des Kapillarlumens durch angeschwollene Endothelzellen und durch Kompression von außen durch angeschwollene Gliazellen, Aggregation von Erythrozyten, evtl. auch disseminierte intravasale Koagulation (Vermutlich wird deshalb ein hypovolämischer Zirkulationsstop (z. B. nach Ausbluten, ICP-Erhöhung) besser toleriert, als ein normovolämischer). Ob Vasospasmen auch an der Entstehung des no-reflow-Phänomens beteiligt sind, liegt im Unklaren.

Weitere pathophysiologische Ereignisse sind das Auftreten einer Vasoparalyse, also Verlust von Autoregulation und CO_2 -Ansprechbarkeit der Gefäße. ICP-Steigerungen treten in der Regel nur nach sehr langen Ischämiezeiten oder nach traumatischen oder entzündlichen Schädigungen auf, jedoch ist die intrakranielle Compliance vermindert.

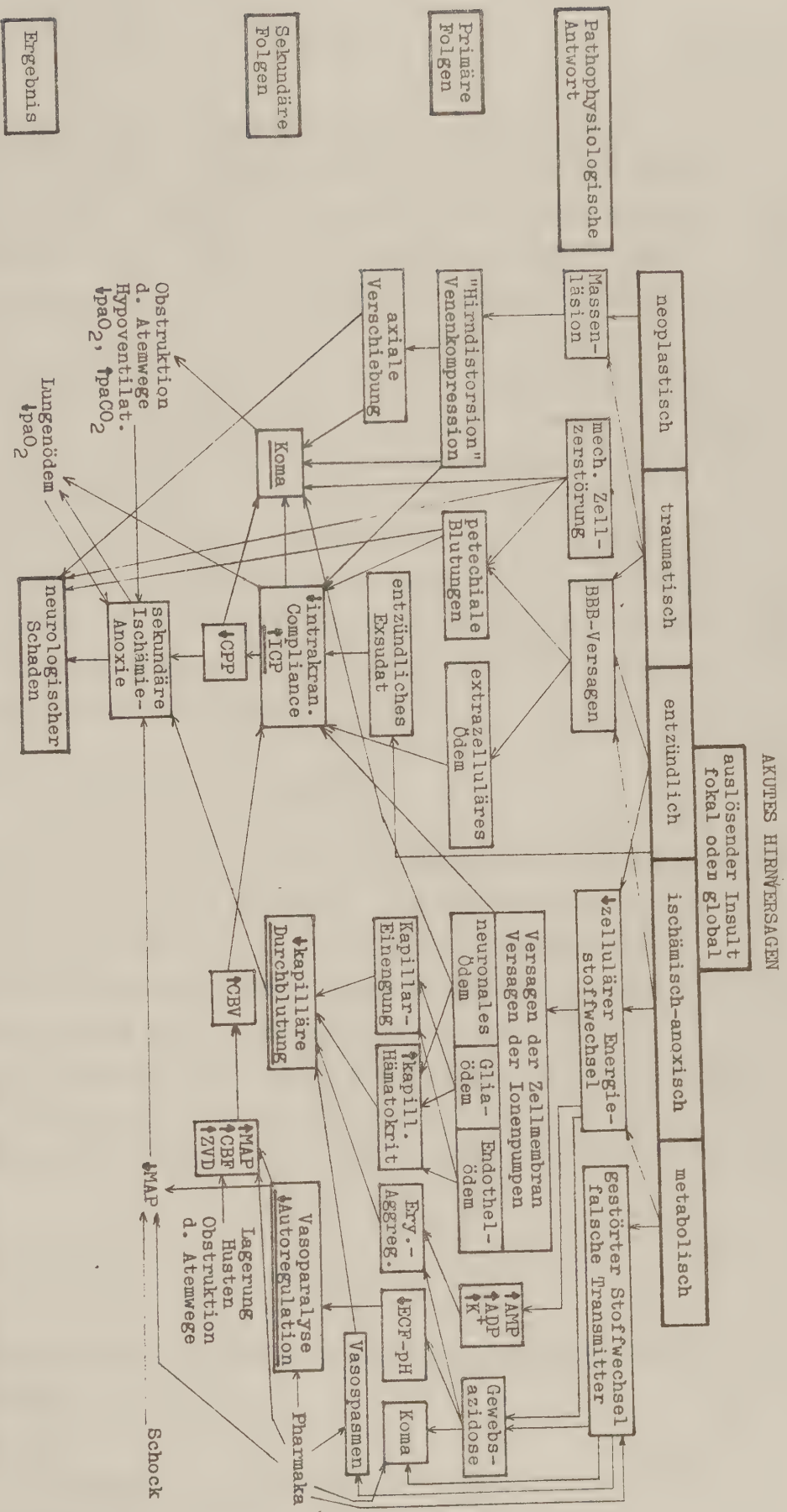


Abb. 4: Entwicklung vom Hirninsult zum neurologischen Schaden als Ergebnis, mit multiplen positiven Rückkopplungsmechanismen. Pathophysiologische Veränderungen führen zu Koma, ICP-Anstieg, kapillärer Durchblutungsminderung und Vasoparalyse als Schlüsselfaktoren der Verschlechterung mit einem Mäßerhältnis von Durchblutung und Stoffwechselbedürfnissen. Die nicht eingerahmten Faktoren können therapeutisch am einfachsten beeinflusst werden. Das Versagen extrazerebraler Organe, das durch den auslösenden Insult oder das resultierende Koma und die neurologische Schädigung verursacht wird und wiederum das Hirnödem und die Ischämie vergrößert, ist nicht aufgeführt. (Abbildung von Safar und Nemoto in (67), Übersetzung)

Die ersten Hirnströme treten bei einer Ischämiezeit von 10 min ca. 10 - 15 min. nach Wiederherstellung der Zirkulation auf. Negovski nimmt an, daß bei der elektrischen "Wiedererweckung" der Hirnrinde der elektrischen Eigenrhythmik des Atemzentrums eine wichtige Rolle zukommt. Dabei erfolgt die Aktivierung der Hirnrinde durch das Atemzentrum über die Aktivierung des limbischen Systems. Nach ausgedehnten Ischämiezeiten ist dabei der Aktivierungsreiz aufgrund der stärkeren Gewebshypoxie größer als nach kürzeren. Negovski sieht in dieser "überschießenden elektrischen Aktivität" eine Gefahr für die Wiederherstellung der normalen Hirnfunktion. Unter diesem Aspekt gewinnt die nach CPR im allgemeinen durchgeführte mechanisch gesteuerte Hyperventilation (siehe Kap. 4.2.1.) einen weiteren therapeutischen Nutzen (51).

3.3.3. Pathobiochemische Ereignisse

Es liegt nahe, anzunehmen, daß die biochemischen Veränderungen, die sich während und nach Ischämie durch Kreislaufstillstand entwickeln, unter dem Zeichen des Zusammenbruchs des Energiestoffwechsels stehen und daraus der Funktionsverlust des Gehirns und die Schädigung von Nervenzellen zu erklären ist. Tatsächlich trifft dies nicht uneingeschränkt zu. So kommt es bereits zu Veränderungen der elektrischen Aktivität, bevor der Gehalt an energiereichen Phosphaten abnimmt.

Folgende Veränderungen spielen sich im einzelnen ab (52):

3.3.3.1. Energiereiche Phosphate und Kohlenhydrat-Stoffwechsel

Kommt es zum Sistieren der Hirndurchblutung, so sind die Sauerstoffvorräte, die in Form von oxigeniertem kapillärem

Hämoglobin vorliegen, innerhalb von ca. 10 Sekunden aufgebraucht - gleichzeitig kommt es zum Verlust des Bewußtseins. Bereits 3 Sekunden nach Ischämie ist eine Zunahme des NADH, also der reduzierten Form des Pyridin-nukleotids, nachweisbar. Veränderungen des ATP-Gehalts sind zu diesen Zeitpunkten noch nicht festzustellen. Dies könnte dadurch zu erklären sein, daß nur ein geringer Teil der ATP-Vorräte in freier Form vorliegt und der größere Teil gebunden und somit nicht uneingeschränkt dem Stoffwechsel verfügbar ist.

Im weiteren Verlauf kommt es zur Erschöpfung der Vorräte an Kreatininphosphat, Glukose (nach ca. 4 Minuten), ATP (nach ca. 5 Minuten) und Glykogen in der aufgeführten Reihenfolge. Mit der Erschöpfung der ATP-Vorräte kommt es zum Erliegen sämtlicher energieabhängiger Reaktionen im Gehirn.

Während dieser Zeit wird aufgrund der gestörten Energiegewinnung (die anaerobe Metabolisierung von Glukose liefert nur $1/19$ der Energie, die bei aerober Metabolisierung gewonnen wird!) die Glykolyse gesteigert auf das 7-fache des Normalwerts. Ausgelöst wird diese Aktivierung durch Aktivitätssteigerung der Schrittmacherenzyme der Glykolyse durch Orthophosphat, ADP und AMP, deren Gehalt erhöht ist. Vermutlich kommt es durch diese maximale Aktivierung zum Verlust der Kontrolle über die glykolytische Aktivität, der auch nach der Ischämie noch weiterbesteht.

Nach einer Ischämiedauer von 5 Minuten kann eine Konzentrationsverminderung aller Zitratzyklusmetaboliten festgestellt werden außer Succinat, dessen Konzentration um 275 % über den Normalwert gesteigert ist. Gleichzeitig ist die Konzentration von Gamma-Aminobuttersäure (GABA) um 150 %, Alanin ebenfalls um 150 % und Ammoniak um 400 % gesteigert. Da hier eine biochemische Kopplung zwischen den Metaboliten des Zitratzyklus und dem Aminosäurenstoffwechsel von solchen Aminosäuren besteht, deren biogene Amine im ZNS als Transmittersubstanzen fungieren, wird es erklärlich, daß hier die Möglichkeit einer Störung der Hirnfunktion ohne entsprechend gravierende Störungen des Energiestoffwechsels besteht.

Da einerseits die Glykolyse massiv gesteigert wird, andererseits die Redox-Systeme (NADH/NAD und FADH_2/FAD) im reduzierten Zustand vorliegen, da deren Oxidation durch Ausfall der Atmungskette nicht mehr erfolgt, kommt es zu einem massiven Anstieg des Laktatgehalts im Hirngewebe (bis $40 \mu\text{Mol/g}$). Bis sämtliche Glukosevorräte im Gehirn aufgebraucht sind entwickelt sich deshalb eine Laktazidose, die den pH-Wert um 1,0 senkt. Es ist nicht sicher bekannt, inwieweit diese Azidose Anteil an der Entstehung des postischämischen Hirnschadens hat, da im Gefolge von Hyperglykämien im Tierexperiment doppelt so starke Senkungen des intrazellulären pH-Werts gemessen wurden, jedoch der Gehalt an energiereichen Phosphaten unverändert blieb (dabei muß jedoch daran erinnert werden, daß der Gehalt an energiereichen Phosphaten ja offenbar nicht mit Störungen der Hirnfunktion korreliert).

Wird das Gehirn wieder durchblutet, so fällt der pH zunächst weiter um 0,5, bevor er zu Normwerten zurückkehrt. Der Grund, weshalb die Laktazidose zunächst noch zunimmt, ist die erhöhte glykolytische Aktivität, die die zugeführte Glukose zu Laktat metabolisiert, offenbar ist auch die bio-

logische Oxidation zunächst noch gestört. Zwar ist der Carrier-Transport der Glukose durch die BBB nach Ischämie vermindert, dennoch ist die Permeabilität für Laktat noch geringer, sodaß es zunächst zu einer weiteren Anhäufung dieses Metaboliten kommt. Hier liegt auch die Erklärung für die Beobachtung in zahlreichen Untersuchungen, daß eine inkomplette Ischämie mit minimaler Restzirkulation schädlicher für das Gehirn ist, als eine ebenso lange komplette Ischämie, da bei inkompletter Ischämie niedrigere pH-Werte erreicht werden (siehe auch Kap. 2.2.3.). Diese Beobachtung liefert auch eine weitere Erklärung, weshalb ein hypovolämischer Stop der Hirndurchblutung (z. B. durch Ausbluten oder ICP-Erhöhung) besser toleriert wird als ein normovolämischer. Dem stehen jedoch Ergebnisse von Hirsch (37) (kürzere Erholungslatenz des EEG bei inkompletter Ischämie) und von Pertu (Operation von cerebralen Aneurysmen bei einem MAP von 30 mm Hg) und weiteren Autoren gegenüber.

Im Gefolge der Wiederdurchblutung wird der ATP-Bestand schnell wieder aufgefüllt, jedoch nur auf etwa 60 % des Normalwerts. Trotz dieser raschen Erholung des Energiestoffwechsels, die auch nach ausgedehnten Ischämiezeiten beobachtet werden kann, zeigen sich weiterhin Störungen der Hirnfunktion mit pathologischem EEG, die noch mehrere Stunden bestehen können - ein weiterer Hinweis, daß die postischämischen Störungen nur zum Teil durch den Zusammenbruch des Energiestoffwechsels erklärt werden können.

3.3.3.2. Lipidstoffwechsel

Da Lipide 33 % der Trockensubstanz der grauen Hirnsubstanz und sogar 55 % der weißen ausmachen und Lipide wichtige Bestandteile von biologischen Membranen sind, erklärt sich die Wichtigkeit eventueller Stoffwechseländerungen dieser Stoffklasse während Ischämie.

Nach einer Ischämiedauer von 5 Minuten zeigt sich ein Anstieg der freien Fettsäuren um über 100 %, wobei sich noch höhere Werte für die Arachidonsäure ergeben. Der schädliche Effekt dieses Anstiegs für das Gehirn ergibt sich aus folgenden Tatsachen: zum einen ist die Arachidonsäure eine Vorstufe der Prostaglandinsynthese, zum anderen führen freie Fettsäuren zu Störungen der mitochondrialen Oxidation (siehe letztes Kap.) und zur erhöhten Gerinnungsneigung des Blutes.

3.3.3.3. Proteinstoffwechsel

Während einer Ischämie ist der Proteinsyntheseapparat intakt, er ist jedoch gestört in der Phase der Rezirkulation.

Die ischämischen Veränderungen im Aminosäurenstoffwechsel konzentrieren sich vor allem auf diejenigen Aminosäuren, die entweder selbst oder in Form ihrer biogenen Amine exzitatorische oder depressorische Effekte im ZNS ausüben. Es kommt z. B. zum Abfall des Asparaginsäurespiegels und zum Anstieg des Gehalts an Alanin und GABA.

Eine Erhöhung des Ammoniakspiegels und eine generell gesteigerte Aminosäurenexkretion des Gehirns sind Zeichen einer erhöhten proteolytischen Aktivität.

3.3.3.4. Flüssigkeitsverschiebungen

Die oben beschriebenen katabolen Stoffwechselvorgänge führen zu einer Erhöhung der intrazellulären Osmolarität. Dadurch kommt es während der Ischämie zu Flüssigkeitsverschiebungen im Sinne eines intrazellulären Ödems, gleichzeitig kommt es durch Wasserentzug aus dem Intravasalraum

zur Hämokonzentration mit Viskositätserhöhung und erhöhter Gerinnungs- und Erythrozytenaggregationsneigung. Da die Erhöhung der intrazellulären Osmolarität nicht an jeder Stelle im Gehirn gleich groß ist - vermutlich dadurch bedingt, daß es Hirnareale mit höherem Stoffwechselbedarf gibt, die bei Ischämie auch stärker geschädigt werden (siehe Kap. 3.3.5.) - kommt es weiterhin zu Flüssigkeitsverschiebungen zwischen verschiedenen Hirnregionen, mithin zum Auftreten von Druckgradienten mit "Hirnzerrung" und Gefäßkompressionen.

3.3.3.5. Katecholamine

Der Gehalt des Gehirns an Noradrenalin, Dopamin und Serotonin nimmt während der Ischämie leicht ab. Dabei ist die Freigabe dieser Substanzen aus den Membranvesikeln gesteigert, gleichzeitig jedoch Abbau und Synthese vermindert.

Nach der Ischämie wird zunächst die Synthese von Noradrenalin und Dopamin gesteigert, sie fällt jedoch innerhalb 3 Stunden unter den Normwert. So kommt es, daß nach 6 Stunden der Gehalt an Noradrenalin auf $1/6$, Dopamin auf ein $1/4$ und Serotonin auf die Hälfte des Normalwerts abfällt.

Aufgrund der unmittelbar nach Ischämie gesteigerten Katecholaminfreisetzung kommt es zu einem Anstieg des cAMP-Spiegels. Das Ausmaß dieses Anstiegs ist abhängig von der Dauer der Ischämie - bei einer Ischämiedauer von 16 Minuten ist er maximal - der cAMP-Spiegel erreicht dann ca. 5 Minuten nach der Ischämie das 10 - 13-fache des Normalwerts. Bei noch längeren Ischämiezeiten wird vermutlich die Adenylzyklase geschädigt, wodurch der Konzentrationsanstieg des cAMP wieder geringer wird.

3.3.3.6. Zerebrale Stoffwechselumsatzraten

In den ersten 30 Minuten nach Ischämie ist der $CMRO_2$ auf 50 - 70 % des Normalwerts vermindert. In den folgenden 30 Minuten steigt er jedoch an bis auf das 2 - 3-fache des Normalwerts. Da dieser "postischämische Hypermetabolismus" zeitlich mit der Verminderung des CBF zusammenfällt, erscheint es wahrscheinlich, daß die dadurch ausgelöste prolongierte Hirngewebshypoxie mit für den ischämischen Hirnschaden verantwortlich ist.

In der ersten Stunde nach Ischämie wird vom Gehirn mehr Sauerstoff aufgenommen, als zur Metabolisierung der gleichzeitig aufgenommenen Glukose benötigt wird, da das Gehirn eine "Sauerstoffschuld" eingegangen ist und zunächst das akkumulierte Laktat metabolisieren muß, außerdem ist der Carrier-Transport von Glukose durch die BBB noch gestört. Im weiteren Verlauf steigt der $CMRGlc$ bis zur dritten Stunde nach Ischämie an, um das 3-fache des Normalwerts zu erreichen.

3.3.4. Interpretation dieser Ereignisse

Nemoto (52) nimmt an, daß den Katecholaminen eine zentrale Rolle in der Entstehung des postischämischen Hirnschadens zukommt. Abb. 5 zeigt, wie die Katecholamine entweder selbst oder über cAMP die Stoffwechselstörungen verursachen könnten. Es wird deutlich, daß in der Tat die physiologischen Katecholaminwirkungen für die postischämischen Störungen einschließlich der innerhalb 3 Stunden nach Ischämie einsetzenden Verminderung der Katecholaminsynthese verantwortlich sein könnten. Hier noch einmal im einzelnen die beobachteten Veränderungen:

1. Steigerung der Glykolyse und dadurch gesteigerte Laktatproduktion mit Verstärkung der bereits bestehenden Laktazidose. Der erniedrigte pH-Wert nimmt Einfluß auf Membran- und Lysosomenstabilität und Enzymaktivitäten.
2. Erhöhung des CMRO_2 , dadurch Schaffung einer prolongierten Hypoxie. Durch die Verminderung des pO_2 im Gewebe wird dann sekundär die Katecholaminsynthese herabgesetzt, da die Tyrosinhydroxylase sauerstoffabhängig ist.
3. Steigerung der Lipolyse, dadurch Membranzerstörungen und vermehrtes Freiwerden freier Fettsäuren. Diese verhindern die biologische Oxidation, entkoppeln die oxidative Phosphorylierung (und erhöhen damit den CMRO_2 noch weiter) und vermindern den Glukosetransport durch die BBB. Schließlich führt die Arachidonsäure zu gesteigerter Synthese von Prostaglandinen, die cerebrovaskuläre und metabolische Effekte ausüben.
4. Durch die maximale Aktivierung der Adenylzyklase wird deren Sensitivität für andere Hormone gestört.
5. Verminderung der Proteinsynthese, Steigerung der Proteolyse. Da hierdurch vermehrt Aminosäuren und deren biogene Amine frei werden, entsteht ein großes Potential inhibitorischer und exzitatorischer Valenzen. Über die Konsequenzen dieser Erscheinung ist bisher wenig bekannt.

Natürlich konnte hier nur ein geringer Teil der möglichen biochemischen Folgen angerissen werden. Dennoch wird dadurch eine Vielzahl der beobachteten pathologischen Veränderungen erklärt.

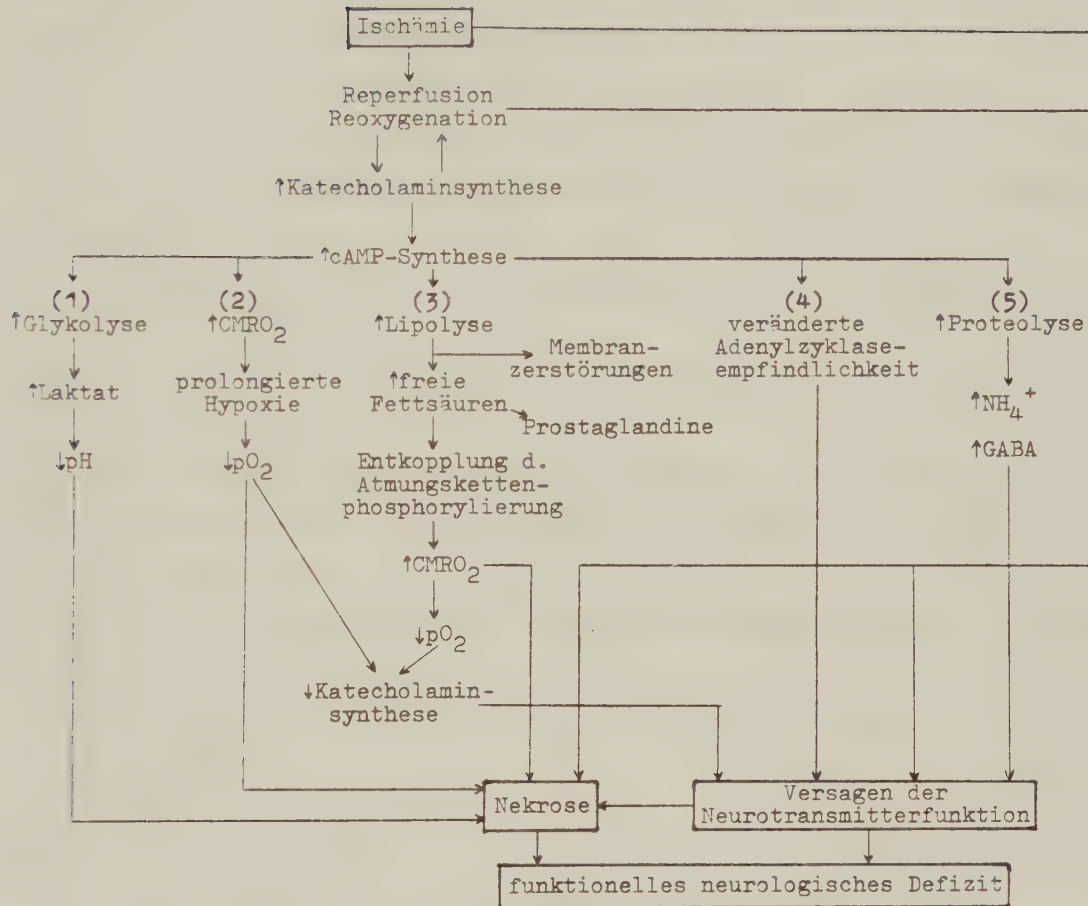


Abb. 5: Mögliche Rolle der Katecholamine in der Pathogenese des ischämisch-anoxischen Hirnschadens. (Abbildung von Nemoto in (52), Übersetzung)

3.3.5. Pathohistologische Ereignisse

Wird das Gehirn nach tierexperimenteller Ischämie histologisch aufgearbeitet, so werden nach Ischämiezeiten, die zu einer neurologischen Defektheilung führen, folgende Veränderungen beobachtet (53): fokal auftretende Infarkt-zonen, Nekrose von Nervenzellen und Anschwellung von Zellen (=intrazelluläres Ödem). Dabei fällt auf, daß die Schädigung in einzelnen Regionen des Gehirns unterschiedlich

ausgeprägt ist. So sind z. B. Okzipitalregion und Basalganglien empfindlicher als Frontal- oder Temporalregion (52). Es gibt verschiedene Theorien, die diese "selektive Vulnerabilität" erklären. Nemoto (52) nimmt an, daß ihre Entstehung multifaktoriell bedingt ist. Folgende Ursachen kommen in Frage:

1. spezifische Empfindlichkeit der Neuronen auf die Wirkungen der Ischämie-Anoxie
2. regionale Unterschiede der Stoffwechselraten und der Durchblutung
3. unterschiedliche Ausprägung des no-reflow-Phänomens
4. Vorhandensein oder Nichtvorhandensein einer kollateralen Blutversorgung
5. regionale Unterschiede im Neurotransmittergehalt (siehe letztes Kap.)
6. anatomische Bedingungen, i. e. Möglichkeit einer Einklemmung.

Die Kombination aller Faktoren würde die Verwundbarkeit einzelner Areale determinieren.

Um im Tierexperiment die Korrelation zwischen neurologischen Ausfällen und histologischen Veränderungen überprüfen zu können, haben Safar, Nemoto et. al. (53) ein histologisches Bewertungssystem entwickelt: 20 Hirnregionen wurden histologisch auf das Ausmaß von Infarkt, Nekrose und Ödem untersucht. 4 Schweregrade wurden unterschieden, als Multiplikator dient beim Infarkt die 4, bei der Nekrose die 2, beim Ödem die 1. Insgesamt können für das gesamte Gehirn 1040 Punkte erreicht werden, sodaß eine sehr feine Einstufung möglich ist. Zur Bewertung der neurologischen Schädigung diente der in Kap. 3.1. beschriebene Bewertungsbogen. Ergebnisse der Untersuchungen siehe Kap. 4.2.3.3.

4. Gehirnwiederbelebung

Das ABC der Wiederbelebung ist heutzutage allgemein bekannt. Das "A" steht dabei für Atemwege freimachen, das "B" für Beatmung und das "C" für Compression des Herzens oder für Cirkulation. Alle drei Maßnahmen zusammen stellen die Technik der kardiopulmonalen Reanimation (CPR) dar. Es zeigt sich jedoch, daß diese Maßnahmen in der Regel allein nicht genügen, um eine effiziente Wiederbelebung zu ermöglichen, sodaß die CPR durch die Phasen "DEF" ("D" für Drogen, "E" für Elektrokardiographie und "F" für Fibrillationsbehandlung) erweitert wurde.

In aller Regel wird heutzutage ein Patient, der einen Herz-Kreislaufstillstand erlitten hatte, auf eine Intensivstation verbracht und dort für mehrere Tage bis Wochen intensivmedizinisch versorgt. Leider sind die Standard-Intensivpflegeprogramme nicht optimal auf die Anforderungen des Gehirns nach Ischämie angepaßt, da das Gehirn nach Ischämie aufgrund der vorübergehend verlorenen Regulationsmechanismen auf besonders sorgfältige Einhaltung der extrakraniellen Homöostase angewiesen ist. Außerdem ist es für die Erholung des Gehirns nützlich, wenn einzelne physiologische Größen (z. B. respiratorische) auf einen anderen als den Normalwert eingestellt werden. Wird diesen Sachverhalten Rechnung getragen, so spricht man von "gehirnorientierter Intensivpflege" (61).

In bestimmten Fällen ist es zusätzlich indiziert, spezielle intrakranielle Parameter zu messen und zu korrigieren, um die Homöostase des Gehirns zu verbessern.

Schließlich sind spezielle Hirnwiederbelebungsmaßnahmen derzeit Gegenstand der Forschung. Wenngleich bereits ermutigende Ergebnisse vorliegen, sind solche Maßnahmen leider noch nicht für die routinemäßige Anwendung reif.

Die Berücksichtigung der aktuell anerkannten Maßnahmen zum Schutz des Gehirns machen aus der kardiopulmonalen Reanimation (CPR) die kardo-pulmonal -cerebrale Reanimation (CPCR). Diese Begriffsabwandlung wurde von "Reanimatologen" vorgeschlagen (67).

4.1. Kardo-pulmonale Reanimation

Die sachgerechte Durchführung der CPR soll nicht Gegenstand dieser Arbeit sein. Es soll lediglich auf zwei Punkte eingegangen werden, die im Hinblick auf eine optimale Erholung des Gehirns bereits in dieser frühen Phase der Wiederbelebungsmaßnahmen beachtet werden müssen. Zum einen muß Sorge getragen werden, daß so früh wie möglich ein ausreichend hoher MAP wieder hergestellt wird, da eine Mangeldurchblutung des Gehirns bei niedrigen Perfusionsdrücken evtl. schädlichere Folgen hat, als ein kompletter Zirkulationsstop (siehe Kap. 2.2.3. und 3.3.3.1.). Zum anderen sollte Bikarbonat zur Abpufferung der Azidose im Blut nicht übereifrig verabreicht werden, da diese Substanz im Gehirn eher die Gewebsazidose vertieft aufgrund der selektiven Permeabilität der BBB (67).

4.2. Maßnahmen nach kardo-pulmonaler Reanimation

4.2.1. Allgemeine Gehirnorientierte Intensivpflege

Tab. 3 zeigt die Richtlinien für eine gehirnorientierte Intensivpflege auf, wie sie von Safar et. al. (67) vorgeschlagen werden. Wird dabei von Kontrolle physiologischer Parameter gesprochen, so ist stets neben der Messung bzw.

Aufzeichnung die Korrektur der entsprechenden Größe gemeint. Allgemein gilt, daß sämtliche therapeutische Maßnahmen, die die physiologischen Größen beeinflussen, stets durch die Messung dieser Größen gesteuert werden sollen ("titrierte" Therapie).

Tab. 3:

Gehirnorientierte Intensivpflege für Koma nach globaler Ischämie (Aus: (67), Übersetzung)

1. Kontrolle des MAP

- a) kurzzeitige, leichte Hypertension (MAP 110 - 130 mm Hg), einmalig 1 - 5 Minuten unmittelbar nach Reperfusion (fakultativ)
- b) Normotension oder leichte Hypertension (90 - 110 mm Hg) danach. (Leichte Hypotension bei extrazellulärem Ödem, z. B. nach Trauma)

2. paCO_2 25 - 35 mm Hg

3. $\text{paO}_2 > 100$ mm Hg (FIO_2 100 % - 50 %)

4. pHa 7,3 - 7,6

5. Vaskuläre Katheter - zentralvenös, arteriell, pulmonal-arterieller Ballonkatheter (fakultativ)

6. Immobilisierung und kontrollierte Beatmung (partielle neuromuskuläre Blockade)

7. Beurteilung des ZNS: neurologische Untersuchung, Glasgow-Koma-Skala, Computer-EEG (fakultativ), Computertomographie (in ausgewählten Fällen)

8. Oberflächliche Anästhesie (z. B. Barbiturate, Diazepam) zur Deafferenzierung und Verhütung/Bekämpfung von Krämpfen

9. Steroide: z. B. Dexamethason 1 mg/kg, danach 0,2 mg/kg x 6h; oder: Methylprednisolon 5 mg/kg, danach 1 mg/kg x 6h (fakultativ)

10. Temperaturlaufzeichnung und Kontrolle (Normothermie)
11. Blutvariablen: Hämatokrit 30 - 40 %, Elektrolyte normal, kolloid-osmotischer Druck des Plasmas 280 - 330 mOsm/l, Glukose 100-300 mg %
12. Flüssigernährung
 - a) Dextrose 5 - 10 % in 0.25 - 0,5 % NaCl iv. 30 - 50 ml/kg x 24h (100 ml/kg x 24h bei Kindern) + K⁺
 - b) 2000 - 4000 kcal/24h x 70 kg + Aminosäuren und Vitamine über nasogastrale Sonde
15. Neuropsychiatrische Untersuchung nach dem Aufwachen

4.2.1.1. Katheter

Neben einem Blasenkatheter sollte dem Patienten ein zentralvenöser und ein arterieller Gefäßzugang gelegt werden, um Druck und Blutzusammensetzung in diesen Gefäßsystemen messen zu können und zur Applikation von Pharmaka. Wenn es möglich ist, soll auch die Art. pulmonalis mit einem Ballonkatheter zur Messung des wedge-Drucks katheterisiert werden, vor allem, wenn ein Links-Herz-Versagen möglich erscheint. Die Einbringung des Katheters darf das medizinische Personal aber nicht von den anderen Maßnahmen ablenken.

4.2.1.2. Kontrolle des arteriellen Blutdrucks

Der MAP sollte sobald wie möglich auf normale bis leicht erhöhte Werte eingestellt werden, also 90 - 110 mm Hg, höher bei Hypertonikern. Bei gestörter BBB, z. B. nach Trauma oder Enzephalitis oder nach Hirnblutungen, sollte der MAP auf den unteren Normwert eingestellt werden, um die Ausprägung des extrazellulären Hirnödems bzw. die Blutungsneigung zu vermindern. In den ersten 1 - 5 Minuten nach Wiederherstellung des Kreislaufs kann der MAP auch auf leicht hypertensive Werte von 110 - 130 mm Hg angehoben werden, um die

Ausprägung des no-reflow-Phänomens zu verhindern und die Gehirndurchblutung zu verbessern, die aufgrund der gestörten Autoregulation druckpassiv erfolgt. Der Versuch, die Durchblutung durch ausgeprägte Hypertension mit MAP-Werten von 150 - 170 mm Hg noch weiter zu verbessern, zeigte, daß bei diesen Drucken mit Komplikationen wie Ausprägung eines extrazellulären Hirnödems, Blutungen, ICP-Erhöhungen und Lungenödem zu rechnen ist. Deshalb muß davor eher gewarnt werden.

Die Korrektur des MAP erfolgt durch Plasmaexpander und/oder Vasopressoren, falls eine Erhöhung erwünscht ist, mit Vasodilatoren wird er gesenkt.

Obwohl die Größe des Herzminutenvolumens keinen Einfluß auf die Hirndurchblutung hat, sollte es dennoch auf den Normalwert eingestellt werden zum Schutz extrakranieller Organe.

4.2.1.3. Immobilisierung und Beatmung

Eine Immobilisierung des Patienten mit Muskelrelaxantien (z. B. Pankuronium) und kontrollierte Beatmung scheinen die Erholung des Gehirns zu verbessern. Ursache dafür ist vermutlich die bessere Kontrolle von Blutgasen und ZVD und die geringere Belastung des Patienten (siehe auch Kap. 4.2.3.3.). Vor Relaxation sollte jedoch eine neurologische Untersuchung erfolgen. Die Intubation soll nur von geschultem Personal durchgeführt werden, um die vagale Stimulation so gering wie möglich zu halten, und die Lagerung des Kopfes soll nicht zur Venenkompression führen. Vorsicht ist geboten beim tracheobronchialen Absaugen, da durch das reflektorische Husten

der ZVD erhöht wird und damit eine ICP-Steigerung ausgelöst werden kann. Durch richtige Lagerung des Patienten (Kopf leicht erhöht) kann dieser Effekt jedoch verringert werden.

4.2.1.4. Arterielle Kohlendioxidspannung

Der paCO_2 sollte durch mäßige Hyperventilation auf Werte von 25 - 35 mm Hg eingestellt werden. Der Vorteil einer Hypokapnie liegt in der Erhöhung des pH-Wertes von Blut und Hirngewebe, Ausnutzung des inverse-steal-Phänomens und Erniedrigung des ICP durch Verminderung des CBV. Schließlich wird die Aktivität des Atemzentrums unterdrückt (siehe Kap. 3.3.2.) . Da sich der paCO_2 sehr schnell verändern kann, sollte neben regelmäßiger Messung dieser Größe fortwährend der endexpiratorische CO_2 -Gehalt mittels Infrarot-Gas-Analysator oder Massenspektrometer bestimmt werden, um zu jeder Zeit eine Vorstellung von der Größenordnung des paCO_2 zu haben.

paCO_2 -Werte unter 25 mm Hg sollten vermieden werden, um die Entwicklung einer Hirngewebshypoxie zu verhindern. Vorsicht ist auch geboten bei Patienten mit chronisch-obstruktiven Lungenerkrankungen, die bereits bei paCO_2 -Werten von 40 mm Hg ein alkalotisches Hirnversagen entwickeln können. Die Ventilation sollte deshalb wenn möglich noch durch Messungen des CSF pH-Werts gesteuert werden.

4.2.1.5. Arterielle Sauerstoffspannung

Der paO_2 sollte auf Werte von mindestens 100 mm Hg eingestellt werden, um einen Sicherheitsspielraum gegen hypoxische Zustände zu erreichen. Dazu kann die Sauerstoffkonzentration der Atemluft (FIO_2) vorübergehend (6 - 12 Stunden) auf 90 - 100 % angehoben werden, danach soll sie auf den Wert eingestellt werden, bei dem gerade noch keine Sauerstofftoxizität auf die Lunge auftritt (ca. 50 %). Dabei sollten regelmäßig 100 %-Sauerstoff-Tests durchgeführt werden, um einen pulmonalen Shunt, z. B. bei Entwicklung eines Lungenödems, frühzeitig zu erkennen, was mit Hilfe dieses Tests früher möglich ist als durch Röntgenaufnahmen oder klinische Untersuchungen. Falls ein paO_2 von 100 mm Hg aufgrund pulmonaler Komplikationen, z. B. Pneumonie, Lungenödem (kardial, neurogen), chron. obstruktive Lungenerkrankungen, nicht aufrechterhalten werden kann, so muß mit Überdruck beatmet werden (IPPV oder CPPV). Dabei besteht jedoch wegen der Erhöhung des intrathorakalen Drucks die Gefahr der ICP-Steigerung, der jedoch durch extreme Kopfhochlagerung begegnet werden kann. Glücklicherweise führt die Überdruckbeatmung bei Patienten mit verminderter Lungencompliance zu geringeren ICP-Steigerungen. Beim Lungenödem empfiehlt sich zusätzlich das Einbringen eines pulmonal-arteriellen Katheters zur Steuerung der Therapie.

4.2.1.6. Arterieller pH-Wert

Der arterielle pH-Wert sollte sich zwischen 7,3 und 7,6 bewegen, in erster Linie zum Schutz des kardiovaskulären Systems. Wie bereits in Kap. 2.1.2. ausgeführt sind es lediglich respiratorische Störungen, die sich auf das Gehirn

auswirken. Der pH-Wert des Hirngewebes und der CSF wird also im wesentlichen durch den paCO_2 und die Laktazidose des Hirngewebes bestimmt. In Kap. 4.1. wurde bereits erwähnt, daß die übermäßige Gabe von Natriumbikarbonat zu vermeiden ist, da dadurch das Gehirn eher noch weiter übersäuert wird. Tris-Puffer bietet hier theoretisch den Vorteil der fehlenden CO_2 -Freisetzung und der intrazellulären Penetration, jedoch existieren keine geeigneten Infusionslösungen.

4.2.1.7. Beurteilung des zentralen Nervensystems

Die Bedeutung der regelmäßigen neurologischen Untersuchung im Hinblick auf Prognosebestimmung und Aufdeckung therapiebedürftiger Komplikationen wurde bereits in Kap. 3.1. ausgeführt, ebenso die Untersuchungsmethoden, die dazu existieren (neurologischer Untersuchungsbogen, Glasgow-Koma-Skala).

Wo die entsprechende Apparatur zur Verfügung steht, kann zusätzlich ein Computer-EEG ("Hirnfunktionsmonitor") abgeleitet werden, das in vereinzelten Fällen das Ausmaß der Unterdrückung der ZNS-Funktionen zuverlässiger bestimmen kann, als die klinische Untersuchung.

Außer zur Diagnose des Hirntodes und der Aufdeckung von Krampfpotentialen in relaxierten Patienten hat das konventionelle EEG nur eine geringe Bedeutung in der intensivmedizinischen Beobachtung von Wiederbelebungspatienten, da es aufgrund der geringen Invasivität, mit der es nur durchgeführt werden kann, keine differenzierten Aussagen ermöglicht.

Wenn klinisch der Verdacht auf eine intrakranielle Massenläsion besteht, die evtl. chirurgisch versorgt werden muß, so bietet sich das Verfahren der Computertomographie (CT) an, mit der einfach, sicher und nicht invasiv die Diagnose gestellt werden kann. Leider steht das Verfahren nicht überall zur

Verfügung aufgrund des hohen apparativen Aufwandes.

4.2.1.8. Sedation bzw. oberflächliche Anästhesie

Da die periphere Manifestation von Krämpfen die Gefahr der Verletzung und der Erhöhung des ZVD mit sich bringt, ist es schon deshalb indiziert, Krämpfe zu bekämpfen, was mit Muskelrelaxantien erfolgen kann (siehe Kap.4.2.1.3.). Jedoch gefährdet auch das Auftreten von Krampfpotentialen im ZNS ohne periphere Manifestation das Gehirn aufgrund des stark erhöhten Sauerstoffbedarfs des Krampffokus. Deshalb müssen Krämpfe auch zentral bekämpft werden. Hierzu bieten sich Barbiturate in konventionellen Dosen und Diazepam an, zur Langzeittherapie kommen langwirkende Barbiturate und Phenytoin in Betracht. Der Therapieerfolg sollte durch EEG-Kontrolle überprüft werden.

Vor Einleitung einer "therapeutischen Anästhesie", die den "Gehirnstress" vermindern soll, muß jedoch stets eine neurologische Untersuchung erfolgen, zum einen, um die Indikation zu stellen, zum anderen, um eventuell operationsbedürftige intrakranielle Komplikationen zu erkennen.

4.2.1.9. Steroide

Obwohl es bisher keinen Beweis dafür gibt, daß Steroide den postischämischen Hirnschaden verbessern, sind sie in dieses Programm aufgenommen worden, da bisher bei Kurzzeittherapie mit den üblichen Dosen keine Nebenwirkungen bekannt sind. Glukokortikoide sollen die CSF-Produktion vermindern, freie Radikale eliminieren, Membranen stabilisieren, die Ionenpumpen aktivieren, damit das Ödem vermindern und durch Erhöhen der Reizschwelle die Krampfbereitschaft senken.

4.2.1.10. Temperaturkontrolle

Durch Hyperthermie wird die Stoffwechselaktivität gesteigert und die Ödembildung begünstigt. Im Tierexperiment konnte nachgewiesen werden, daß ab Gehirntemperaturen von ca. 41°C mit einer bleibenden neurologischen Schädigung gerechnet werden muß (71). Deshalb muß eine evtl. auftretende Hyperthermie unter allen Umständen bekämpft werden. Dies erfolgt durch Kühlung von außen, Vasodilatation mittels Pharmaka und Depression des Hypothalamus, z. B. mit Barbituraten oder Chlorpromazin.

Fällt die Körpertemperatur auf Werte zwischen 32 und 36°C , so ist außer der Bekämpfung von Schüttelfrösten keine therapeutische Intervention nötig.

4.2.1.11. Kontrolle der Blutzusammensetzung

Um die rheologischen Eigenschaften des Blutes und die Mikrozirkulation zu verbessern, ist eine mäßige Hämodilution mit Dextran 40 zu empfehlen (Hämatokrit $30 - 40\%$). Gleichzeitig hat diese Substanz noch einen geringen osmotherapeutischen Effekt, der das Hirnödem vermindert. Die Serumelektrolytkonzentrationen sollen auf dem Normalwert gehalten werden, ebenso onkotischer und osmotischer Druck (ein osmotischer Druck über 340 mOsm/l führt zum Hirnversagen, ebenso wie Werte unter 250 mOsm/l , die ein Hirnödem verursachen (62)). Aufgrund gestörter Regulationsmechanismen können diese Werte verändert sein, sodaß durch geeignete Infusionen oder Diuretika eine Korrektur erforderlich ist. Gleichzeitig mit Infusion von Elektrolyten und onkotisch und osmotisch wirksamen Substanzen soll Glukose verabreicht werden, um einen Blutglukosegehalt von $100 - 300\text{ mg \%}$ aufrecht zu erhalten, da der Transport der Glukose durch die BBB noch gestört sein kann.

4.2.1.12. Ernährung

Da im Koma der Organismus aufgrund kataboler Stoffwechselreaktionen einen hohen Energiebedarf hat, müssen frühzeitig in ausreichendem Maße energiereiche Substrate zugeführt werden. Zunächst erfolgt die Ernährung parenteral und wird mit der Kontrolle der Blutzusammensetzung kombiniert. Empfohlen wird die Infusion von 30 - 50 ml/kg x 24h einer Lösung, die 5 - 10 % Glukose und 0,25 - 0,5 % NaCl enthält und Kalium nach Bedarf. Kinder erhalten die doppelte Infusionsmenge.

Sobald der Darm wieder arbeitet, werden über eine nasogastrale Sonde 2000 - 4000 kcal pro Tag (bei einem Körpergewicht von 70 kg) mit einer ausreichenden Menge an Aminosäuren und Vitaminen zugeführt. Wegen der Gefahr peptischer Ulzera und der Aspiration werden Antazida zugefügt.

4.2.2. Messung intrakranieller Parameter zur Sicherung der intrazerebralen Homöostase

Zur Überprüfung des Therapieerfolges der intensivmedizinischen Maßnahmen von Kap. 4.2.1. und der spezifischen Hirnwiederbelebungsmaßnahmen (siehe Kap. 4.2.3.), zur Aufdeckung intrakranieller Komplikationen und evtl. auch zur Bestimmung der Prognose bieten sich spezielle Meßmethoden zur Bestimmung intrakranieller Parameter an, die in aller Regel nicht Bestandteil der Standardmessungen auf Intensivstationen sein können. Die Indikation muß am Einzelfall gestellt werden, genaue Richtlinien sind noch nicht erstellt. Tab. 4 zeigt die Maßnahmen, die von Safar et. al. (67) empfohlen werden.

Tab. 4: Messung intrakranieller Parameter zur Sicherung
der intrazerebralen Homöostase (Aus:(67), Übersetzung)

1. Computer-EEG
2. Ableitung evozierter Potentiale
3. ICP
 - a) Ventrikulärer Katheter
 - b) Schädelhohlschraube
4. Computertomographie
5. Zerebral-venöser-Katheter zur Bestimmung des pO_2 und des Gehalts an Sauerstoff, Laktat und Glukose
6. CBF
7. CSF pH, Laktat

4.2.2.1. Elektroenzephalographie

Die Aussagekraft des Computer-EEG wurde bereits in Kap. 4.2.1.7. erläutert. Eine weitere Meßgröße zur Bestimmung der kortikalen elektrischen Aktivität ist die Aufzeichnung von evozierten Potentialen (Reaktionspotentiale), die durch Applikation unterschiedlicher Reize jeweils mehrfach ausgelöst und elektronisch "gemittelt" werden. Dadurch kann die Funktion einzelner Hirnareale überprüft werden und sehr früh eine Veränderung, die operativer oder pharmakologischer Intervention bedarf, aufgedeckt werden.

4.2.2.2. Messung und Korrektur des intrakraniellen Drucks

Die Gefahren der ICP-Steigerung und ihre Diagnose wurden bereits in Kap 2.5. ausführlich erläutert. ICP-Steigerungen müssen vor allem nach Schädel-Hirn-Trauma, bei intrakraniellen Massenläsionen und beim Reye-Syndrom erwartet werden, außerdem sollte ein ICP-Aufzeichnung bei Patienten mit Koma unbekannter Ätiologie durchgeführt werden.

Als Therapie einer akuten Steigerung des ICP empfiehlt Safar et. al. (67) ein schrittweises Vorgehen, Ziel ist die Senkung des ICP auf Werte unter 15 mm Hg. Der erste Schritt ist eine vertiefte Hyperventilation auf paCO_2 -Werte von 20 - 25 mm Hg zur Senkung des CBV und Relaxierung zur Verhinderung intrathorakaler Drucksteigerungen. Der nächste Schritt ist die Drainage von CSF aus dem zur ICP-Messung punktierten Seitenventrikel, die natürlich vor allem dann indiziert ist, wenn es durch Einklemmung zur Verhinderung der Liquorzirkulation mit Hydrozephalus internus okklus oder zur Störung der Liquorresorption gekommen ist. Danach erfolgt die Verabreichung von osmotherapeutisch wirksamen Substanzen, wie Mannit oder Glyzerol, die die Serumosmolarität erhöhen und damit Wasser aus dem Intra- und Extrazellulärraum abziehen, jedoch rein symptomatisch ohne Ionenbewegungen und ohne die Membranintegrität wieder herzustellen. Dadurch vermindern sie Ödeme und senken den ICP, jedoch nur bei intakter BBB. Leider kommt es dann zu einem mehr (Mannit) oder minder (Glyzerol) ausgeprägten Rebound-Ödem, wenn sich die Substanz gleichmäßig auch in den Intrazellulärraum verteilt hat. Eine Gefahr ist auch die Erhöhung des ZVD und des MAP durch Erhöhung des Blutvolumens und die Störung des Elektrolythaushalts. Der osmotherapeutische Effekt kann durch Gabe von Diuretika unterstützt werden, die teilweise zusätzlich die CSF-Produktion senken; um ein Rebound-Ödem zu vermeiden, müssen jedoch Substanzen gewählt werden, die die BBB schlecht penetrieren. Nach Möglichkeit sollte die Therapie nicht nur durch Messung des ICP sondern auch der Serum-Osmolarität gesteuert werden. Optimale Therapierichtlinien existieren jedoch bislang nicht. Als nächste Maßnahme steht die Applikation von Barbituraten in konventionellen Dosen (1 - 3 mg/kg) die durch

Ver minderung von CBF und CBV ebenfalls den ICP senken können. Als "ultima ratio" kann eine Hypothermie von 30°C einge-leitet werden unter Relaxation und tiefer Barbiturat-anästhesie. Theoretisch besteht danach noch die Möglichkeit der De-kompressions-Kraniotomie, die therapeutischen Erfolge dieser Maßnahme konnten jedoch nicht überzeugen. Dies dürfte darauf zurückzuführen sein, daß durch die operative Dekom-pression der transmurale Druck zwischen Gefäß und Gewebe ansteigt und damit die Extravasation von Flüssigkeiten, mit-hin die Ödembildung, weiter begünstigt wird.

Wie in früheren Kapiteln bereits ausgeführt, ist die ICP-Steigerung nach Ischämie eine sehr seltene Komplikation. Jedoch ist durch das intrazelluläre Ödem die Compliance des intrakraniellen Inhalts vermindert. Deshalb kann durch deren Messung (siehe Kap. 2.5.2.) der Erfolg der Thera-pie des Hirnödems überprüft werden. In Kapitel 2.4. wurde außerdem die cerebrale Impedanzmessung erläutert, die eben-falls zur Steuerung der Therapie herangezogen werden könnte, jedoch bisher noch zu wenig ausgereift ist.

4.2.2.3. Computertomographie

Wie bereits in Kap. 4.2.1.7. erwähnt, bietet die Computer-tomographie große Vorteile bei der Diagnose operationsbe-dürftiger Läsionen wie Blutungen oder Tumoren, weswegen sie die Angiographie in den Häusern, wo ein Computertomo-graph verfügbar ist, hier verdrängt hat. Dennoch wird vor einer Operation solcher Zustände in der Regel angiographiert, sofern es sich nicht um Notfallsituationen handelt (siehe dazu auch Kap. 4.3.3. und 4.3.4.).

4.2.2.4. Zerebral-venöser Katheter zur Messung von Sauerstoffspannung und Sauerstoff-, Glukose- und Laktatgehalt

In Kapitel 2.2.1. wurde bereits auf die Bedeutung des cerebral-venösen pO_2 bei der Diagnose cerebral-hypoxischer Zustände hingewiesen, sofern dessen Wert unter 20 mm Hg liegt.

Durch Messung des cerebral-venösen Sauerstoff-, Glukose-, und Laktatgehalts können die arterio-venösen Differenzen dieser Substanzen berechnet werden, sofern die arteriellen Werte ebenfalls bekannt sind. Hier sei vor allem die arterio-venöse Sauerstoffdifferenz erwähnt, die zur Sicherung der Diagnose des Hirntodes (Koma dépassé) herangezogen werden kann. Liegt dieser vor, so kommt es zum deutlichen Absinken dieses Wertes auf ca. 2 ml/100g x min. Zum anderen kann der Sauerstoff-Glukose-Index und der Laktat-Glukose-Index aus diesen Größen berechnet werden (siehe Kap. 2.2.3.). Schließlich können die cerebralen Stoffwechselumsatzraten bestimmt werden, sofern der Wert des CBF bekannt ist. Über deren Bedeutung siehe Kap. 2.2..

4.2.2.5. Hirndurchblutung und Liquorzusammensetzung

Der CBF-Wert wird benötigt zur Berechnung der cerebralen Stoffwechselumsatzraten, weiterhin dient er der Diagnose des Hirntodes ($CBF < 10$ ml/100g x min). Schließlich kann durch dessen Messung der Therapieerfolg von Maßnahmen überprüft werden, die die Wiederdurchblutung fördern bzw. das no-reflow-Phänomen verhindern sollen. Die Meßmethoden wurden bereits in Kap. 2.1.1. erläutert, ebenso, daß es bislang leider keine einfache und zuverlässige Methode gibt, um den CBF zu bestimmen.

Was die Gewinnung von CSF und die Interpretation von deren Zusammensetzung anbelangt, sei auf Kap. 2.3. verwiesen.

4.2.3. Spezifische Hirnwiederbelebungsmaßnahmen

Auf der Grundlage der Kenntnis der pathologischen Vorgänge während einer Ischämie sind zahlreiche therapeutische Maßnahmen denkbar, die die Gehirnschädigung durch die Ischämie vermindern könnten. Zum Teil haben die Ergebnisse aus Untersuchungen mit diesen Maßnahmen bereits Eingang gefunden in die Standardintensivpflege oder in die unter Kap. 4.2.1. und 4.2.2. beschriebenen spezielleren Methoden. Es existieren jedoch zusätzlich noch zum Teil sehr vielversprechende Therapieansätze, die zur Zeit noch nicht für die klinische Routine reif sind, jedoch vermutlich in naher Zukunft wenigstens teilweise, evtl. in leicht abgewandelter Form, klinisch zur Anwendung gelangen werden. In diesem Kapitel sollen die am meisten diskutierten Maßnahmen dargestellt werden.

4.2.3.1. Förderung der Wiederdurchblutung

Im Prinzip zielt diese Gehirnwiederbelebungsmaßnahme auf die Verhinderung des no-reflow-Phänomens durch Verbesserung der postischämischen Hirndurchblutung. Dazu wurde von Safar et. al. (69) eine Kombination folgender Maßnahmen eingesetzt: 1. Anhebung des MAP unmittelbar nach Ischämie auf Werte von 150 - 180 mm Hg für die Dauer von 6 Stunden durch Gabe von Noradrenalin i. v. . 2. Gabe von 150 (bzw. 400) I.E. Heparin (1,5 mg/kg Körpergewicht) i. v. innerhalb 5 Minuten nach Ischämie. 3. "Spülung" des Gehirns durch rasche Injektion von 10 ml/kg Körpergewicht einer Lösung, die 10 % Dextran 40 und 0,9 % NaCl enthält, in die Aorta ascendens bzw. in die Karotiden. 4. Normovolämische Hämodilution auf

einen Hämatokrit von 25 - 30 % innerhalb 30 Minuten durch mehrmalige i. v. Infusion von 10 ml/kg Körpergewicht einer Lösung, die 10 % Dextran 40 und 0,9% NaCl enthält und gleichzeitig Entnahme des gleichen Volumens an arteriellem Blut.

Diese Maßnahmen wurden getestet an einem vorher entwickelten Modell mit Hunden, die einem Herzstillstand von 12 Minuten Dauer unterworfen wurden: Bei 34 Hunden wurde nach entsprechender Vorbereitung durch Elektroschock das Herz zum Kammerflimmern gebracht. Nach 12 Minuten wurde mit üblichen Methoden (externe Herzmassage, Beatmung über Tubus, Pharmaka, Defibrillation) reanimiert, anschließend eine Intensivpflege für 6 Stunden durchgeführt. Bei 11 Tieren konnte innerhalb 5 Minuten eine Spontanzirkulation mit einem MAP über 50 mm Hg wiederhergestellt werden, diese Hunde wurden in der Studie berücksichtigt.

6 Tiere dienten als Kontrollgruppe. Der Hämatokrit lag zwischen 40 und 50 %. Wenn nötig wurde der MAP durch Infusion von Noradrenalin auf Werte von 80 - 120 mm Hg eingestellt. Das neurologische Defizit (ND) wurde mit einer ähnlichen Bewertungstabelle wie in Kap. 3.1. beschrieben nach 2, 4, 6 und 24 Stunden, danach einmal täglich bestimmt. Nach sieben Tagen wurde das Experiment abgebrochen.

5 Tiere wurden der beschriebenen durchblutungsfördernden Therapie zugeführt. Dazu wurde noch vor dem Herzstillstand ein Katheter in die Aorta ascendens bzw. in die Karotiden verbracht zur Durchführung der Maßnahme 3.

6 Stunden nach Wiederbelebung war das mittlere ND ($\overline{ND}$) der Kontrollgruppe 55,6 %, der Therapiegruppe 50,0 %. 3 der 6 Tiere der Kontrollgruppe starben innerhalb von 3 Tagen, sodaß

sich nach 7 Tagen ein $\overline{ND}$ von 72,7 % ergab bzw. 45,3 %, falls die gestorbenen Tiere nicht mit einem ND von 100 % berücksichtigt werden. In der Therapiegruppe fiel das $\overline{ND}$ innerhalb 7 Tagen fortwährend, um am 7. Tag einen Wert von 2,4 % zu erreichen.

Der Unterschied zwischen den $\overline{ND}$ Werten nach 7 Tagen ist hochsignifikant, die Therapie erwies sich also in diesem Experiment als wirksam. Bei Vergleich mit den in Kap. 4.2.1. aufgeführten Maßnahmen zeigt sich auch, daß 2 der 4 Therapiepunkte in "abgemilderter" Form darin bereits enthalten sind (MAP und Hämatokrit).

Sämtliche durchblutungsfördernde Maßnahmen sind kontraindiziert nach Trauma oder Blutung, Hypertension zusätzlich bei ICP-Steigerungen. Zu den Maßnahmen im einzelnen: Heparinisierung mit geringeren Dosen als den angewendeten birgt eine geringere Gefahr der Blutungsneigung in sich, jedoch ist die Wirksamkeit in geringerer Dosierung noch nicht überprüft worden. Die "Spülung" des Gehirns scheint in der Lage zu sein, das no-reflow-Phänomen zu vermindern, Nachteil dieser Methode ist die aufwendige Katheterisierung der Aorta aszendens oder der Karotiden, für die unter Notfallbedingungen sicher nicht immer eine Möglichkeit besteht. Hämodilution mit Dextran 40 verbessert die Durchblutung und erhöht die Sauerstoffzufuhr trotz verminderter Sauerstofftransportkapazität des Blutes durch Erhöhung des Herzminutenvolumens, die auch nach Schädigung des Herzens durch CPR noch zu beobachten ist. Hypertension scheint nur in Kombination mit Hämodilution einen positiven Effekt auf die Erholung des Gehirns auszuüben.

4.2.3.2. I.V. Narkotika

Besonders intensive Forschungen wurden bislang mit Barbituraten durchgeführt. Die Idee, diese Stoffe zur Therapie des postischämischen Hirnschadens zu verwenden, leitet sich aus der Beobachtung des protektiven Effekts dieser Substanzklasse bei Herzstillstand unter Barbituratanästhesie ab. In üblicher Dosierung tauchten Barbiturate bereits zur Einleitung einer "therapeutischen Anästhesie" in Kap. 4.2.1. und zur Senkung des ICP in Kap. 4.2.2. auf. Hierbei macht man sich die Senkung des $CMRO_2$ und des CBF durch Barbiturate zunutze. In diesem Kapitel soll die Barbiturattherapie als wiederbelebende Maßnahme behandelt werden, die nicht nur bei der Komplikation der ICP-Steigerung eingesetzt wird. Hierzu wird, in der Regel so früh wie möglich nach CPR, eine Barbituratdosis, die ca. um den Faktor 10 über der üblichen Maximaldosis liegt, intravenös verabreicht. Die Ergebnisse von Untersuchungen mit dieser Therapie sind zum Teil sehr vielversprechend und sollen deshalb im einzelnen vorgestellt werden.

Safar et al. (53) haben zur Überprüfung der Wirksamkeit von Barbituraten ein Tiermodell mit weiblichen Rhesusaffen entwickelt, die sie einer isolierten globalen Hirnischämie unterwarfen. Die Tiere wurden in Narkose während der Aufwachphase unter entsprechender Überwachung mittels einer um den Hals gelegten pädiatrischen Blutdruckmanschette, die mit 2 Atm. gefüllt wurde, und arterieller Hypotension (MAP ca. 50 mm Hg) durch Trimethaphan-camsylat einer selektiven Ischämie des Gehirns ausgesetzt. Durch Hirnszintigraphie, Messung des CBF und Nachweis eines isoelektrischen EEG innerhalb 15 Sekunden wurde das Sistieren der Hirndurchblutung nachgewiesen. Nach der Ischämie wurden die Tiere für 6 Stunden mit 100 %, danach mit 40 % Sauerstoff beatmet.

Die Beatmung wurde eingestellt, wenn die Tiere das Bewußtsein wieder erlangten, die Reflexe der oberen Atemwege wieder zurückkehrten und der paO_2 größer 350 mm Hg mit $\text{FIO}_2 = 100\%$ und der paCO_2 kleiner 40 mm Hg gehalten werden konnten. Flüssigkeits- und Elektrolytbalance wurden aufrechterhalten und über eine nasogastrale Sonde der Kalorienbedarf gedeckt. Wenn nötig wurden Pharmaka zur Bekämpfung von Übelkeit, zur Kontrolle des MAP und zur Kontrolle von Flüssigkeit und Elektrolyten (bis zur Peritonealdialyse) verabreicht. Das neurologische Defizit (ND) wurde nach der in Kap. 3.1. beschriebenen Bewertungstabelle am ersten Tag alle 2 Stunden, in den folgenden Tagen 6 stündlich bestimmt. Nach 7 Tagen wurden die Tiere getötet und das Gehirn histologisch untersucht und nach der in Kap. 3.3.5. beschriebenen Bewertungstabelle das Ausmaß der histologischen Schädigung festgelegt.

Zunächst wurde die Ischämietoleranz bestimmt: eine Ischämiezeit von 15 Minuten konnte ohne ND überlebt werden, wenn keine intensivmedizinischen Komplikationen auftreten. Nach 20 Minuten Ischämie entwickelten alle Tiere sekundär einen Gehirntod durch ICP-Steigerung. Tiere, die einer 16-minütigen Ischämie ausgesetzt wurden und nicht an intensivmedizinischen Komplikationen verstarben, entwickelten ein ND, das nach 7 Tagen im Durchschnitt mit 53 % bestimmt wurde. Das Ausmaß der histologischen Schädigung korrelierte dabei im Einzelfall mit dem ND-Wert. Die Diskrepanz zwischen den relativ lange erscheinenden 16 Minuten Ischämie dieses Modells und z. B. den 12 Minuten, die im Modell des letzten Kapitels verwendet wurden, erklärt sich aus der Tatsache, daß hier lediglich die Durchblutung des Gehirns gestoppt wurde und der Kreislauf, zwar in Hypotension, weiterbestand und nicht erst wieder in Gang gebracht werden mußte.

An diesem Modell überprüften Safar et. al. (10) die Barbiturattherapie in hohen Dosen, die sie "Barbiturat-Loading" bezeichneten. Dazu wurde den Tieren, die einer 16-minütigen Ischämie ausgesetzt worden waren, 5, 15, 30 oder 60 Minuten nach Ischämie eine Menge von 90 mg Thiopental/kg Körpergewicht infundiert, das erste Drittel innerhalb von 5 Minuten, den Rest in den folgenden 55 Minuten. 30 und 60 Minuten nach Ischämie wurde außerdem mit einer Dosis von 120 mg/kg experimentiert. Folgende Ergebnisse konnten gemessen werden: Wird die Therapie 5 Minuten nach Ischämie eingeleitet, so ergibt sich als endgültiges $\overline{ND}$ nach 7 Tagen 0 % gegenüber 53 % ohne Therapie! Bei einer Verzögerung der Therapie um 15 Minuten war die Verringerung des $\overline{ND}$ nach 7 Tagen zwar noch signifikant, jedoch lag es immerhin bei 20 %. Nach einer 30 und 60-minütigen Verzögerung konnte eine signifikante Verbesserung nicht nachgewiesen werden. Folgende Ergebnisse wurden mit der Dosis von 120 mg/kg erzielt: wurde die Therapie 30 Minuten nach Ischämie eingeleitet, so ergab sich keine Verminderung des $\overline{ND}$, wurde sie jedoch nach 60 Minuten eingeleitet, so war das $\overline{ND}$ erstaunlicherweise nach 7 Tagen mit 10 % signifikant unter dem Kontrollwert von 53 %! Diese Beobachtung legt nahe, daß es vermutlich eine optimale Zeit und eine optimale Dosis für die Barbiturattherapie gibt, und, daß die erforderliche Dosis umso höher liegt, je länger die Therapie hinausgezögert wird. Weiterhin kann aus dem gesamten Experiment geschlossen werden, daß vor allem in den ersten 15 Minuten nach Ischämie die pathophysiologischen und pathobiochemischen Ereignisse ablaufen, die den postischämischen Anteil an der neurologischen Schädigung verursachen und, daß die Barbiturattherapie umso größere Aussichten auf Erfolg hat, je früher sie eingeleitet wird.

Eine Überraschung brachte die histologische Untersuchung: obwohl das ND bei Barbiturattherapie, 5 Minuten nach Ischämie eingeleitet, 0 % war, wurde eine histologische Schädigung gemessen, die ca. $\frac{1}{3}$ des Wertes ausmachte, der ohne Therapie zu erwarten gewesen wäre! Die vollständige neurologische Erholung erfolgte also trotz nachweisbarer histologischer Veränderungen (68).

Aufgrund dieser vielversprechenden Ergebnisse wurde die Durchführung unkontrollierter klinischer Versuche angeregt, die die Durchführbarkeit der Barbiturattherapie am Patienten untersuchen sollten (11). Safar entwickelte zusätzlich außer den in Kap. 4.2.1. vorgestellten gehirnorientierten Intensivpflegemaßnahmen Richtlinien, wie das Barbiturat-Loading am Menschen zu erfolgen hat. Ziel dieser Studie war 1. zu überprüfen, ob derart hohe Gaben von Thiopental sicher Patienten verabreicht werden können, ohne daß der kardio-depressive Effekt, vor allem bei Patienten mit Koronarinfarkt oder anderen Herzerkrankungen, zu bedrohlichen Komplikationen führt, 2. die Veränderungen, die sich durch diese Therapie für die intensivmedizinische Behandlung ergeben, kennenzulernen, um die Ergebnisse in künftigen, kontrollierten, prospektiven, randomisierten Studien zu berücksichtigen, 3. die Probleme kennenzulernen, die sich für die Logistik der CPR-Maßnahmen durch diese Therapie ergeben, und 4. evtl. auch das ND bei einigen Patienten zu vermindern.

Folgendes Barbiturat-Loading-Programm wurde ausgearbeitet: Patientenauswahl: Patienten, die einen ischämisch-anoxischen Insult wie Herzstillstand erlitten, der länger als 5 Minuten andauerte, oder die 10 Minuten nach Wiederherstellung der Spontanzirkulation noch im Koma waren. Patienten, bei denen

die Entscheidung über die Aufnahme in die Studie mehr als 2 Stunden nach Wiederbelebung erwogen wurde, wurden nicht in die Studie einbezogen. Als Dosierung für das Barbiturat wurde eine Menge von 30 mg/kg Körpergewicht angesetzt, da klinische Beobachtungen annehmen ließen, daß der Mensch für Barbiturate 3 mal empfindlicher ist als Rhesusaffen. Verwendet wurde Thiopental oder Thioamylal. Die Applikation erfolgte 10 Minuten nach Wiederherstellung des Kreislaufs oder so früh wie möglich danach durch i. v. Infusion, das erste Drittel schnell, der Rest langsamer. Folgende Größen wurden registriert: MAP, EKG, ZVD, Pulmonal-arterien-wedge Druck (wenn möglich), paO_2 , FIO_2 , $paCO_2$, pHa, BE, Hk, Serum-Osmolarität, Blutglukose, Temperatur. Das Ausmaß der Unterdrückung des ZNS wurde durch ein Computer-EEG (wo vorhanden) und durch ein Koma-bewertungssystem (Glasgow-Koma-Skala) bestimmt. Wenn möglich wurde die Blutkonzentration des Barbiturats aufgezeichnet.

Die Depression des Kreislaufs durch die hohen Barbituratdosen muß mit Hilfe von Plasmaexpandern und/oder Dopamin bzw. Noradrenalin aufgefangen werden, und die Therapie sollte erst begonnen werden, wenn der MAP mindestens 80 mm Hg beträgt. Falls dennoch Hypotension, lebensbedrohliche Arrhythmien, Zeichen eines Links-Herz-Versagens oder eines Lungenödems auftraten, wurde die Therapie gestoppt. Im übrigen wurden die Patienten nach den in Kap. 4.2.1. beschriebenen Richtlinien intensiv-medizinisch versorgt, die Messung der in Kap. 4.2.2. beschriebenen speziellen intrakraniellen Parameter wurde individuell gehandhabt. 4 Kliniken in Oslo (Norwegen), Tromsø (Norwegen), Pittsburgh (PA) und Brugge (Belgien) nahmen an der Studie teil, insgesamt wurden 40 Patienten einbezogen. Die Auswertung der Ergebnisse erfolgte zentral

in Pittsburgh. Es zeigte sich, daß das Barbiturat-Loading in der Regel durchführbar ist, ohne daß mit therapiere-sistenten Kreislaufdepressionen gerechnet werden muß. Dies trifft auch auf Patienten mit vorgeschädigten Herzen zu, denen zur Aufrechterhaltung des MAP jedoch Vasopressoren verabreicht werden mußten.

Obwohl es nicht Ziel dieser Studie war, die Verbesserung des postischämischen Hirnschadens durch Barbiturat-Loading nachzuweisen, legen die Ergebnisse einen solchen Schluß nahe: von den 40 Patienten hatten 22 eine Ischämiezeit zwischen 5 und 22 Minuten erlitten. Von diesen 22 Patienten erholten sich 14 neurologisch vollständig, also 64 %. Nach bisherigen Erkenntnissen wären bei üblicher Therapie nach solchen Ischämiezeiten weniger als 10 % zu erwarten gewesen. Die Gruppe, die die Studie in Tromsø durchführte, ist so von der Effizienz der Therapie überzeugt, daß sie es für ungerechtfertigt hält, sie Patienten in den nun folgenden randomisierten, prospektiven Studien vorzuenthalten.

Die Durchführung solcher kontrollierten, randomisierten, prospektiven klinischen Versuche wurde im Oktober 1977 vom "Komitee zur Verwendung von Menschen zu experimentellen Zwecken" der Universität von Pittsburgh nach Ausräumung zahlreicher juristischer Probleme gebilligt. Die Studie wird gegenwärtig durchgeführt, Ergebnisse werden im Jahre 1983 erwartet.

Die Frage nach dem Wirkungsmechanismus der Barbiturate bei Verbesserung des postischämischen Hirnschadens kann nicht allein durch die Verminderung des cerebralen Stoffwechsels beantwortet werden, da diese bereits bei geringeren als den verwendeten Dosen maximal ausgeprägt ist. Die bisher untersuchten physiologischen Wirkungen der Barbiturate sind die Verminderung des CBF und

des CMRO_2 um ca. 50 %, offensichtlich werden dabei die Enzyme der Atmungskette nicht gehemmt. Ein weiterer bekannter Effekt ist die Verminderung der Erregbarkeit von Neuronen (57), wodurch das Auftreten von Krampfpotentialen unterdrückt wird. Für die Wirkungsweise nach ischämischen Hirnschaden sind folgendeweitere Wirkungen in der Diskussion (68) 1. Verbesserung des Verhältnisses von CBF zu CMRO_2 , 2. Erhöhung der Glukose-Verfügbarkeit, 3. Beseitigung freier Radikale, 4. Unterdrückung des katecholamin-induzierten postischämischen Hypermetabolismus, 5. direkte Veränderung des cerebralen Stoffwechsels, Einschlagen von Stoffwechselwegen, die die zelluläre Lebensfähigkeit begünstigen (Pentosephosphatzyklus = Hexosemonophosphatshunt) 6. direkte Verminderung des intra- und extrazellulären Ödems, 7. Senkung des ICP.

Außer an der Aufdeckung des Wirkungsmechanismus wird sicherlich in naher Zukunft auch weiterhin an dem Barbiturat-Loading Protokoll gearbeitet werden. Es wäre z. B. denkbar, daß als Endlösung nicht nur das initiale "Loading" durchgeführt wird, sondern zusätzlich eine längerfristige (mehrere Tage andauernde) Gabe von Barbituraten in mäßigen Dosen im Sinne einer therapeutischen Anästhesie. Noch muß auch die Wirksamkeit an sich bewiesen werden: zahlreiche Autoren berichten auch über nicht positive oder sogar negative Ergebnisse mit Barbituraten (64). Dabei muß angemerkt werden, daß hier an anderen Versuchsmodellen experimentiert und teilweise nur eine inadäquate Kreislaufunterstützung gewährt wurde. Auf die Notwendigkeit der Unterstützung des MAP unter Barbiturat-Loading durch intensivmedizinische Maßnahmen muß deshalb eindringlich hingewiesen werden und auf die Tatsache, daß die Gabe dieser hohen

Barbituratdosen nicht zu schnell erfolgen darf. Vor dem Vorliegen von Ergebnissen aus der randomisierten Studie kann aus den erwähnten Gründen keine Therapie mit Barbituraten in dieser hohen Dosierung als Routinemaßnahme empfohlen werden. Lediglich die Applikation von konventionellen Dosen, die nicht zur Kreislaufdepression führen, sind zur Sedation, Unterdrückung von Krämpfen und Erleichterung der kontrollierten Beatmung indiziert.

Ein weiteres i.v.-Narkotikum, das in diesem Zusammenhang Interesse verdient, ist die Gamma-Hydroxi-Buttersäure (GHB), die bereits physiologisch im Gehirn aus der Gamma-Amino-Buttersäure (GABA) synthetisiert wird, welche eventuell für den physiologischen Schlaf verantwortlich ist, jedoch die BBB, im Gegensatz zur GHB, nicht penetrieren kann (48). Die GHB hat im Vergleich zu anderen i.v.-Narkotika den Vorteil, weder Atmungs- noch Kardiodepressiv zu wirken und den Elektrolythaushalt nicht wesentlich zu beeinflussen (48, 74). Im Tierexperiment war sie das sicherste Anästhetikum im Risikofall (Schock, cerebrale Hypoxie) (24). Nachteile in der Charakteristik des Narkoseverlaufs und fehlende Analgesie (48) verhinderten bisher eine breite, routinemäßige Anwendung der GHB zur Narkose. Jedoch scheint die GHB in der Gehirnwiederbelebung ähnliche positive Wirkungen auszuüben, wie die Barbiturate mit dem Vorteil der fehlenden Kreislaufdepression. Die Zukunft wird zeigen, inwieweit die GHB in

der Gehirnwiederbelebung Anwendung findet bzw. die Barbiturate ersetzen kann.

4.2.3.3. Relaxation und Beatmung

An dem Modell einer 16-minütigen Hirnischämie mit Rhesusaffen, das im letzten Kapitel beschrieben wurde, erprobten Safar et. al. (66) eine weitere therapeutische Maßnahme, die eine Verbesserung des postischämischen Hirnschadens bewirken soll. Sie relaxierten dazu die Tiere für 48 Stunden mit Pancuronium und beatmeten sie. Als Ergebnis wurde ein $\overline{ND}$ von 18 % ermittelt gegenüber 53 % ohne Therapie, also eine signifikante Verbesserung. Dieser Effekt wurde zurückgeführt auf die bessere Kontrolle von MAP und Blutgasen und die Verminderung des "Hirnstress". Unter Kapitel 4.2.1.3. kann man deshalb diese Maßnahmen bereits als Bestandteil des gehirnorientierten Intensivpflegeprogramms wiederfinden.

4.2.3.4. Hypothermie

Hypothermie ist als protektive Maßnahme z. B. in der Herzchirurgie seit geraumer Zeit eine etablierte Technik. Im Gegensatz zu Barbituraten verzögert sie die Entleerung der ATP-Vorräte und die Entwicklung einer Laktazidose durch Verminderung des Hirnstoffwechsels. Zusätzlich werden die entzündliche Antwort des Gehirns auf Verletzung und das Ödem vermindert und evtl. Enzyme geschützt. Die wiederbelebende Wirkung der Hypothermie, also der Nutzen einer Hypothermie, die nach einem Insult eingeleitet wird, ist jedoch bisher

umstritten. Die Ergebnisse an fokaler und globaler Ischämie sind bisher widersprüchlich, jedoch scheint diese Therapie den Endzustand der Patienten eher zu verschlechtern. So kommt sie nach Ischämie bisher höchstens zur Senkung des ICP zur Anwendung. Nach experimenteller contusio cerebri konnte jedoch durch Hypothermie die Schädigung vermindert werden. Sicher werden in naher Zukunft einige weitere Indikationen für Hypothermie aufgestellt werden. In jedem Fall ist sie jedoch eine gefährliche und schwierige Technik, die nur von einem eingespielten Intensivpflegeteam durchgeführt werden sollte. Die Gefahren liegen nicht in der Maskierung neurologischer Warnsignale, die bei 30°C noch nicht eintritt, sondern in dem Auftreten von Schüttelfrösten und Vasokonstriktionen mit Steigerung von ICP und CMRO₂, wenn diesen nicht therapeutisch begegnet wird. Weiterhin besteht die Gefahr von Arrhythmien, die Blutviskosität wird erhöht und die Abwehrkräfte des Organismus geschwächt (67).

4.3. Abweichungen bei speziellen Hirnschädigungen

Es wurde bereits erläutert, daß bei anderen als global-ischämischen Schädigungen des Gehirns im Prinzip ähnliche Ereignisse ablaufen, jedoch sind sie meist komplexer und zeigen größere Variationen bei gleicher auslösender Ursache als nach globaler Ischämie. Dennoch können in der Regel die Therapieempfehlungen für globale Ischämie auf diese anderen Ursachen übertragen werden. In diesem Kapitel soll auf die Abweichungen, die sich im Einzelfall ergeben, eingegangen werden.

4.3.1. Hirnschädigung durch Schock

Pathophysiologisch ist die Hirnschädigung durch Schock eine inkomplett, global ischämisch- anoxische. Obwohl die cerebrale Anoxie und die Irreversibilität des Schocks in engem Zusammenhang zu stehen scheinen, existieren bisher nur wenige gehirnorientierte Therapieempfehlungen für den Schock. Das Barbiturat-Loading erscheint aufgrund des kardiovaskulär-depressorischen Effekts kontraindiziert, lediglich geringe Dosen zur Einleitung einer oberflächlichen Anästhesie scheinen vertretbar zu sein. Im Tierexperiment konnte außerdem im tiefen Schock durch Verabreichung von Alpha-Blockern in die Karotiden der CBF gesteigert werden. Im übrigen kann bislang nur die möglichst rasche Therapie des Schockzustandes empfohlen werden (67).

4.3.2. Fokale Ischämie

Die Ursachen, die zu einer fokalen Gehirnischämie führen können, sind mannigfaltig (Arteriosklerose, Embolie, Blutung, Vasospasmen), ebenso gibt es zahlreiche Lokalisationen, jeweils mit mehr oder minder ausgeprägter kollateraler Zirkulation. Die Schädigung selbst ist exakter lokalisiert als bei globaler Ischämie, wo histologische Veränderungen zerstreut auftreten, da in der Regel der Fokus nicht reperfundiert wird. In den Randgebieten um die Nekrosezone ist die Durchblutung vermindert im Sinne einer inkompletten Ischämie. Die schädlicheren Wirkungen einer inkompletten Ischämie im Vergleich zu einer kompletten wurden bereits in früheren Kapiteln erläutert. In dieser "Problemzone" kommt es zum Verlust der Durchblutungsregulation und zur Ödem- bildung, schneller als dies bei einer kompletten Ischämie

auftreten würde. Die "Problemzone" wiederum wird umgeben von einer reaktiv hyperämischen.

Bezüglich der Therapie ergeben sich zusätzlich zu den Ausführungen des Kap. 4.2. folgende Gesichtspunkte: Zum einen ist die ICP-Steigerung eine Komplikation, mit der nach fokaler Ischämie eher gerechnet werden muß als nach globaler. Bei der Therapie dieser in der Regel nicht akut auftretenden Komplikation konnten Glukokortikoide offenbar die Ödem-bildung vermindern und damit den ICP senken. Ein Versuch mit Steroiden ist also zur Therapie der ICP-Steigerung nach fokaler Ischämie zusätzlich gerechtfertigt.

Zum anderen ergibt sich nach fokaler Ischämie zuweilen eine Indikation zur Operation, wenn das Auftreten des Insults auf das Vorliegen von Gefäßanomalien zurückzuführen ist. Die Möglichkeit einer chirurgischen Versorgung muß angiographisch abgeklärt werden. Der Versuch, einen Gefäßverschluß operativ zu rekanalisieren, führte jedoch nicht zu positiven Ergebnissen: durch den plötzlichen Bluteinstrom in den nekrotischen Fokus kam es oft zu intracerebralen Blutungen (38).

4.3.3. Schädel-Hirn-Trauma

Schwere Schädel-Hirn-Traumata sind durch den Straßenverkehr relativ häufige Verletzungen geworden. Auch bei dieser Hirnschädigung gilt, daß ein Teil des letztendlich eingetretenen neurologischen Schadens direkt durch die Gewalteinwirkung von außen auf das Hirngewebe auftritt, der andere entsteht sekundär durch die folgenden Komplikationen, wie Hypotension, Hypoxämie, ICP-Steigerung (15). Folgende Veränderungen sind nach schweren Kopfverletzungen zu beobachten: histologisch können zerstreute Nekrosen und Infarkte und der Riß von Axonen nachgewiesen werden (77).

Durch die traumatische Einwirkung wird die BBB geschädigt, sodaß sich ein extrazelluläres Hirnödem entwickelt. Daraus ergibt sich nach Schädel-Hirn-Trauma neben dem Verlust der Regulationsfunktionen auf extrakranielle Organsysteme, die nach den in Kap. 4.2. beschriebenen Richtlinien therapiert werden, als weitere Komplikation das Auftreten einer ICP-Steigerung. Heller und Hausdörfer (34) haben nachgewiesen, daß das extrazelluläre Hirnödem nach traumatischer Hirnschädigung erfolgreich mit Glukokortikoiden therapiert werden kann. Ein Versuch, die ICP-Steigerung nach Schädel-Hirn Trauma mit Steroiden zu behandeln, ist also indiziert (15).

Häufige Komplikationen nach Kopfverletzungen sind das epidurale, das akute und chronische subdurale und das intracerebrale Hämatom. Sie führen ebenfalls in aller Regel in mehr oder minder kurzer Zeit zu einer ICP-Steigerung. Hier ist eine klare Operationsindikation gegeben, die vor allem bei akuten Prozessen so schnell wie möglich zu stellen ist. Wenn irgend möglich sollte dennoch vorher die Lokalisation bestimmt werden (es bietet sich hier das zuverlässige, schnelle, nicht invasive Verfahren der Computertomographie an), um den Patienten nicht unnötig durch eine Vielzahl von "Versuchsbohrungen" zu belasten und zu gefährden. Daneben deckt die CT einen evtl. zusätzlich vorhandenen pathologischen Befund auf (15). Vor allem bei der Operation von intracerebralen Blutungen muß beachtet werden, daß keine flüchtigen Narkosemittel wie Halothan zum Einsatz gelangen, da diese den CBF steigern, damit auch das CBV und den ICP, bei intracerebralen Blutungen besteht dadurch noch zusätzlich eine erhöhte Blutungsneigung unter der Operation (49).

4.3.4. Tumor

Nebendem destruktiven Wachstum üben Neoplasien im Gehirn durch die Raumverdrängung einen schädigenden Effekt auf das Gehirn aus. Es treten Druckgradienten auf mit hyper- und hypoperfundierte Zonen, der Tumor selbst ist von einem perifokalen Hirnödemen umgeben (52). Bei Tumoren einer Hemisphäre besteht die Gefahr der Einklemmung, bei Tumoren der Mittellinie die eines Hydrozephalus internus okklus. Treten diese Komplikationen nicht ein, so führt das Größenwachstum früher oder später zu einer ICP-Steigerung (70).

Natürlich ist die adäquate Therapie eines Hirntumors die operative Entfernung, wenn sie technisch durchführbar ist. Daneben ist es sinnvoll, vorher das perifokale Ödem zu bekämpfen (hier sind wie bei anderen fokalen Hirnödemen auch Steroide indiziert). Lebensbedrohliche Komplikationen wie ein akuter Hydrozephalus okklus müssen notfallmäßig versorgt werden (perkutane Ventrikelpunktion mit Anlegen einer Drainage) (70).

4.3.5. Metabolisch-toxische und infektiöse Hirnschädigung

Für metabolisch-toxische und entzündliche Enzephalopathien gibt es bislang keine Tiermodelle. Deshalb sind die Daten über die pathophysiologischen Ereignisse, die zum toxischen Hirnversagen durch metabolische Störungen oder exogen zugeführte Toxine führen, nur minimal. Bei Infektionen des ZNS ist bekannt, daß die Entwicklung eines Hirnödems mit ICP-Steigerung eine wichtige Rolle bei der Entstehung des Hirnschadens spielt. Die kausale Therapie besteht bei metabolisch-toxischen Schäden in der raschen Wiederherstellung

der Entgiftungsfunktion (von Leber oder Niere) und/oder in der Beseitigung der Toxine aus dem Blut. Bei Infektionen des Gehirns, die praktisch immer viral bedingt sind, existiert nur in Ausnahmefällen eine kausale Therapie (Therapie der Gehirninfection mit Herpes simplex durch Adenin-arabinosid). Im übrigen sollten die Maßnahmen, die sich zur Therapie des ischämischen und traumatischen Hirnschadens bewährt haben, ebenfalls bei metabolisch-toxischen und infektiösen Geschehen durchgeführt werden (12).

4.4. Ethische Überlegungen

Die Entwicklung moderner Wiederbelebungsmaßnahmen hat die Grenzen zwischen Leben und Tod, die bis dahin eindeutig feststanden, in Frage gestellt: es ist möglich geworden, Menschen, die in früherer Zeit durch einen Atem- oder Kreislaufstillstand gestorben wären, am Leben zu erhalten. Wie bei allen Fortschritten der Wissenschaft wirft die Lösung eines Problems jedoch auch hier wieder ein neues auf: ca. 20 % der Patienten, die wiederbelebt werden können, überleben mit schweren neurologischen Schäden (67), darunter sind auch solche Patienten, die nicht mehr das Bewußtsein erlangen und nur durch intensiv-medizinische Unterstützung der Organfunktionen am Leben erhalten werden können. Es bleibt abzuwarten, inwieweit die Gehirnwiederbelebungsforschung dieses Problem lösen kann: es ist denkbar und nicht unwahrscheinlich, daß die Gehirnwiederbelebungsmaßnahmen nicht nur denjenigen, die bisher mit einem neurologischen Schaden überlebten, es ermöglicht, ohne Schäden zu überleben, sondern auch denjenigen, die bislang starben, es ermöglicht, eine neurologische Defektheilung zu erreichen (68). Dadurch würde natürlich der Sinn der Gehirnwiederbelebungsforschung nicht in Frage gestellt.

Deshalb muß eine andere Lösung des Problems gefunden werden, die Richtlinien aufstellt, in welchen Fällen die Unterstützung der Lebensfunktionen eines Patienten beendet werden soll, bzw., ob überhaupt eine Wiederbelebung stattfinden soll. Vor allem die erste Frage ist schwierig zu beantworten. Es spielen ökonomische Faktoren eine Rolle (die intensivmedizinische Versorgung solcher Patienten kostet ca. 2000,--DM pro Tag), die die Diskussion erfahrungsgemäß komplizieren. Da die höheren Funktionen des Gehirns das menschliche Leben ausmachen, ist es sinnvoll, den Zustand des Gehirns als Entscheidungsgrundlage heranzuziehen, wann die intensivmedizinische Erhaltung der Lebensfunktionen eingestellt werden soll.

4.4.1. Einstellen der Therapie

Die Frage, ob bei einem bestimmten Patienten Wiederbelebungsmaßnahmen im Bedarfsfall eingeleitet werden sollen oder nicht, wird bislang individuell und nach der persönlichen Überzeugung der behandelnden Ärzte entschieden. Es existieren jedoch inzwischen Richtlinien, die die Entscheidung, ob wiederbelebt werden soll oder nicht, erleichtern und Indikationen aufstellen, wann eine Wiederbelebung nicht stattfinden sollte. Folgende Möglichkeiten existieren (4):

1. Der Patient leidet an einer schweren und evtl. schmerzhaften Krankheit oder andere Leiden, wie Quadriplegie, beeinträchtigen die Lebensqualität des Patienten in einem Maße, die Wiederbelebungsversuche nach einem Herzstillstand als einen Akt der Grausamkeit erscheinen lassen.
2. Der Tod ist unvermeidlich. Es gibt zahlreiche Fälle, in denen Wiederbelebungsversuche hoffnungslos sind, z. B. terminale Zustände von unheilbaren Krankheiten oder Patienten mit extrem

hohem Alter. Auch hier sollte von einer Wiederbelebung abgesehen werden. 3. In manchen Fällen mag es vorkommen, daß der Patient vor dem Herzstillstand den Wunsch äußert, nicht wiederbelebt zu werden. Einem solchen Wunsch sollte entsprochen werden, sofern der Patient im Vollbesitz seiner geistigen Kräfte war, während er ihn äußerte. 4. In Katastrophenfällen kann mehr Menschen geholfen werden, wenn den weniger schwer verletzten Patienten medizinische Hilfe gewährt wird, da Wiederbelebungsmaßnahmen sehr viel Zeit in Anspruch nehmen und in Katastropheneinsätzen in der Regel ohnehin zu wenig medizinisches Personal verfügbar ist. In solchen Fällen ist deshalb für Wiederbelebung keine Zeit.

Grenvik et. al. (30) haben die Entscheidung, aus medizinischer Indikation nicht wiederzubeleben, noch dahingehend verfeinert, als sie jeden Patienten auf einer Intensivstation, bei dem die Entscheidung, nicht wiederzubeleben, getroffen wurde, entweder in die Kategorie einstufen, wo alle lebensrettenden Maßnahmen außer CPR durchgeführt werden, oder außerdem außergewöhnliche Maßnahmen, die der Erhaltung des Lebens dienen, nicht eingeleitet werden. Hierunter zählen Beatmung, Transplantationen, Infusion von Blut, parenterale Ernährung, Gabe von vasoaktiven Pharmaka. In die letzte Kategorie werden die Patienten eingestuft, deren Hirnfunktion bereits stark eingeschränkt ist und keine Hoffnung auf Besserung besteht.

Noch schwieriger ist die Frage zu beantworten, wann bereits eingeleitete lebensunterstützende Maßnahmen, wie Beatmung, beendet werden sollen. Eine Indikation dazu ist sicher gegeben, wenn der Hirntod diagnostiziert wurde, der nicht

reversibel ist, da es sich um die Nekrose des Organs handelt. Die Diagnosestellung wird im nächsten Kapitel erläutert. Wesentlich schwieriger ist die Entscheidung bei Patienten, deren Gehirn schwer geschädigt ist, sodaß keine Hoffnung besteht, daß sie das Bewußtsein wiedererlangen. Die Spontanatmung kann dabei erhalten sein. Als Beispiel für ein solches Krankheitsbild sei das apallische Syndrom genannt. Diese Zustände können Wochen und Monate bestehen, sicherlich wird sich jedoch niemand dazu entschließen können, in solchen Fällen die intensivmedizinische Lebensunterstützung zu beenden. Dies wäre auch im Augenblick nicht zu rechtfertigen, da immer wieder Fälle bekannt werden, wo solche Zustände auch nach längerem Bestehen praktisch ohne Restdefekt ausheilen (75). Vor allem bei Anwendung moderner Hirnwiederbelebungsmaßnahmen sind erstaunliche Ergebnisse zu berichten: eine Patientin, die in Pittsburgh in die Studie über die klinische Durchführbarkeit des Barbiturat-Loading (Kap. 4.2.3.2.) einbezogen wurde, war bis zum 18. Tag nach Wiederbelebung in einem vegetativen Zustand mit neurologisch hoffnungsloser Prognose. Dennoch erholte sie sich im weiteren Verlauf neurologisch fast vollständig mit Rückkehr der intellektuellen Fähigkeiten (11).

Solange keine Möglichkeiten gefunden werden, bei solchen Patienten die Prognose bezüglich einer neurologischen Erholung zu bestimmen, wird man sich dafür entscheiden müssen, in diesen Fällen Wochen und evtl. auch Monate intensivmedizinische Pflege durchzuführen.

4.4.2. Diagnose des Hirntodes

An der Universität von Pittsburgh haben Grenvik et. al. (30) Kriterien für die Diagnose des Hirntodes aufgestellt. Ein Testbogen wurde ausgearbeitet, nach dem die Diagnose gestellt werden kann. In Abb. 6 ist dieser Testbogen dargestellt.

Abb. 6: Diagnose des Hirntodes. (Aus: (30), Übersetzung)

KRITERIEN FÜR DIE DIAGNOSE DES HIRNTODES

Der Patient muß im Krankenhaus beobachtet werden während der Behandlung potentiell korrigierbarer Störungen (z. B. hypovolämischer Schock). Zwei klinische Untersuchungen müssen durchgeführt werden, die zweite nicht früher als zwei Stunden nach der ersten.

Datum: _____

Uhrzeit: _____

- A. Koma bekannter Ursache in Abwesenheit einer induzierten Hypothermie und ZNS-unterdrückender Pharmaka. Falls indiziert, sollte eine Bestimmung des Blutalkoholspiegels oder andere angemessene toxikologische Studien durchgeführt werden. Die Körpertemperatur sollte aufgezeichnet werden.

1) Körpertemperatur: _____

2) Blutalkoholgehalt: _____

3) toxikolog. Unters.: _____

- B. Keine spontanen Muskelbewegungen und keine Anzeichen von Dezerebrationsstarre oder Schüttelfrösten (während Abwesenheit von Muskelrelaxantien): _____

- C. Hirnnerven-Reflexe und Antworten

1. Pupillen lichtstarr: _____

2. Kornealreflex nicht auslösbar: _____

3. Keine Reaktion auf stark schmerzhaft Reize, z. B. supraorbitalen Druck: _____

4. Keine Reaktion auf Stimulation der oberen und unteren Atemwege (z. B. pharyngeales oder endotracheales Absaugen): _____

5. Keine Augenbewegungen beim Drehen des Kopfes: _____

6. Kein kalorischer Nystagmus (Einbringen von 50ml Eiswasser in den äußeren Gehörgang): _____

- D. Keine spontanen Atembewegungen innerhalb 3min mit einem paCO_2 über 50mmHg am Ende des Tests (während Abwesenheit von Muskelrelaxantien). Falls die Anamnese die Notwendigkeit einer hypoxischen Stimulation der Atmung annehmen läßt (z. B. bei chron. obstr. Lungenerkrankungen), sollte der paO_2 am Ende des Tests unter 50mmHg liegen. _____

1. paCO_2 am Ende des Tests: _____

2. paO_2 am Ende des Tests: _____

- E. Isoelektrisches Elektroenzephalogramm. _____

- F. Unmöglichkeit, die Herzfrequenz durch Gabe von 1mg Atropinsulfat iv. um mehr als fünf pro Minute zu steigern: _____

1. Herzfrequenz vor Atropin: _____

2. Herzfrequenz nach Atropin: _____

- G. Bemerkungen: _____

BESCHEINIGUNG

Unter Berücksichtigung der obenstehenden Untersuchungen bescheinigen wir hiermit den Tod von: _____

Datum: _____ Uhrzeit: _____

Unterschrift des Arztes _____

Name in Druckschrift: _____

Dieses Dokument sollte von zwei Ärzten unterschrieben werden.

Die Untersuchungen werden im Abstand von mindestens 2 Stunden zweimal von 2 Ärzten durchgeführt. Aufgrund erhaltener spinaler Reflexe können in ca. 10 % der Patienten mit Hirntod noch Muskelbewegungen vorhanden sein. In solchen Fällen zeigt ein gleichzeitig abgeleitetes EEG, ob der Ursprung der Muskelerregungen im Gehirn ist. Da die Steigerung der Herzfrequenz durch Atropin über den N. vagus vermittelt wird, ist Untersuchung F. ein empfindlicher Indikator für die Hirnstammfunktion. Das EEG kann zur Vermeidung von Artefakten unter neuromuskulärer Blockade aufgezeichnet werden, die Aufzeichnung muß dann aber zwischen beiden Untersuchungsdurchläufen erfolgen, da einige Untersuchungen nicht am relaxierten Patienten durchgeführt werden können. Die Abwesenheit einer Spontanatmung sollte als letztes nachgewiesen werden, da der Anstieg des paCO_2 zu einer ICP-Steigerung führen kann, die das Gehirn noch weiter schädigen könnte.

Wenn sämtliche Kriterien des Testbogens erfüllt sind, so wird der Patient für tot erklärt und die Intensivpflege beendet, es sei denn, er kommt als Organspender in Betracht.

5. Zusammenfassung

Die Gehirnwiederbelebungsforschung hat in den letzten 10 Jahren zahlreiche Therapiepläne entwickelt, um Hirnschädigungen zu minimieren, welche nur zum Teil während der Einwirkung von Noxen (Hypoxie, Trauma), zum anderen Teil erst danach entstehen und somit einer Therapie zugänglich sind. Diese besteht in der Durchführung gehirnorientierter Intensivpflege, die die extracerebrale Homöostase sichert und somit das Gehirn schützt, das durch vorübergehenden Verlust seiner Regulationssysteme besonders empfindlich ist. Weiterhin wird

die intrakranielle Homöostase überprüft und erhalten. Schließlich wird mit speziellen Hirnwiederbelebungsmaßnahmen experimentiert. Die interessantesten Perspektiven eröffnet hier offenbar die hochdosierte Barbiturattherapie, deren Wirkungsmechanismus bisher nicht hinreichend geklärt ist. Es scheint wahrscheinlich, daß diese Therapie in irgendeiner Form in den nächsten Jahren Eingang in die klinische Routine findet. In neueren Untersuchungen wird mit ähnlichem Erfolg mit einem anderen intravenös applizierbaren Narkosemittel, der Gamma-Hydroxi-Buttersäure, experimentiert.

Die Förderung der Wiederdurchblutung mit Minimierung des no-reflow-Phänomens ist ein unmittelbar einleuchtender Therapieplan, der in abgewandelter, ausgereifter Form vermutlich ebenfalls in die Gehirnwiederbelebungsmaßnahmen einbezogen wird, bzw. zum Teil bereits einbezogen wurde. Der Wert der Hypothermie als wiederbelebende Maßnahme erscheint bislang fraglich. Eine Reihe weiterer Möglichkeiten existiert, wie Gabe hypertonen Glukoselösungen, Normalisierung des CSF-pH, Eliminierung freier Radikale, Calciumantagonisten, die alle Beachtung verdienen und in tierexperimentellen und danach in klinischen Studien erprobt werden müssen. Als Endlösung wird vermutlich keine "Monotherapie", sondern eine Kombination verschiedener pharmakologischer und physiologischer Maßnahmen eingesetzt werden (65).

Es bleibt abzuwarten, inwieweit die Gehirnwiederbelebung die ethische und auch finanzielle Problematik, die durch Einführung der Wiederbelebung mit moderner Intensivpflege entstand, lösen kann.

6. Verzeichnis der Abkürzungen

ADP	Adenosindiphosphat
AMP	Adenosinmonophosphat
cAMP	zyklisches Adenosinmonophosphat
ATP	Adenosintriphosphat
BBB	Blut-Hirn-Schranke
BE	Basenüberschuß
CBF	Hirndurchblutung
rCBF	regionale Hirndurchblutung
CBV	zerebrales Blutvolumen
CMRGlc	zerebrale Stoffwechselumsatzrate für Glukose
CMR-Laktat	zerebrale Stoffwechselumsatzrate für Laktat
CMRO ₂	zerebrale Stoffwechselumsatzrate für Sauerstoff
CO ₂	Kohlendioxid
CPCR	kardio-pulmonal-zerebrale Reanimation
CPP	zerebraler Perfusionsdruck
CPPV	Überdruckbeatmung (IPPV+PEEP - siehe dort)
CPR	kardio-pulmonale Reanimation
CSF	zerebro-spinale Flüssigkeit = Liquor zerebro-spinalis
CSF-Laktat	Laktatgehalt des Liquor
CSF-pH	pH-Wert des Liquor
CT	Computertomographie
CVR	zerebro-vaskulärer Widerstand
ECF	extrazelluläre Flüssigkeit
EEG	Elektroenzephalogramm
EKG	Elektrokardiogramm
FAD(H ₂)	Flavin-adenin-dinukleotid oxidierte Form (reduzierte Form)
FIO ₂	Sauerstoffanteil der inspirierten Atemluft
GABA	Gamma-amino-buttersäure
GHB	Gamma-Hydroxi-buttersäure
GOT	Glutamat-Oxalazetat-Transaminase
Hk	Hämatokrit

ICP	intrakranieller Druck
IPPV	intermittierende Überdruckbeatmung
i.v.	intravenös
LDH	Laktatdehydrogenase
LGI	Laktat-Glukose-Index
MAP	mittlerer arterieller Blutdruck
NAD(H)	Nikotinamid-adenin-dinukleotid oxidierte Form (reduzierte Form)
ND	neurologisches Defizit
$\overline{\text{ND}}$	mittleres neurologisches Defizit
O ₂	Sauerstoff
OGI	Sauerstoff-Glukose-Index
paCO ₂	arterieller Kohlendioxidpartialdruck
paO ₂	arterieller Sauerstoffpartialdruck
pCO ₂	Kohlendioxidpartialdruck
PEEP	positiver endexpiratorischer Druck
pHa	arterieller pH-Wert
pO ₂	Sauerstoffpartialdruck
REM-Schlaf	paradoxe Schlaf
ZNS	Zentralnervensystem
ZVD	zentralvenöser Druck

7. LITERATURVERZEICHNIS

- 1) Agnoli, A., N. Battistini, M. Nardini, S. Passero, C. Fieschi: Lack of Adaptation of CBF and CSF pH in Hypoxic Hypercapnia. In: Cerebral Blood Flow. Hrsg. v. M. Brock, C. Fieschi, D. H. Ingvar, N. A. Lassen, K. Schürmann. Berlin, Heidelberg, New York 1969, S. 79-81.
- 2) Alexander, S. C., T. C. Smith, G. Strobel, G. W. Stephen, H. Wollmann: Cerebral carbohydrate metabolism of man during respiratory and metabolic alkalosis. In: J. Appl. Physiol. 24 (1968), S. 66-72.
- 3) Ames, A. 3rd, R. L. Wright, M. Kowada, et al.: Cerebral ischemia. II The no reflow phenomenon. In: Amer. J. Path. 52 (1968), S. 437-453.
- 4) Baskett, Peter J. F.: Ethics of Resuscitation. Nicht veröffentlichter Vortrag, gehalten auf dem internationalen Symposium über "Lebensrettung" vom 6. - 8. März 1980 in Mainz.
- 5) Battistini, N., M. Casacchia, A. Bartolini, G. Bava, C. Fieschi: Effects of Hyperventilation on Focal Brain Damage Following Middle Cerebral Artery Occlusion. In: Cerebral Blood Flow. Hrsg. v. M. Brock, C. Fieschi, D. H. Ingvar, N. A. Lassen, K. Schürmann. Berlin, Heidelberg, New York 1969, S. 249-253.
- 6) Bernsmeyer, A., U. Gottstein: Hirndurchblutung und Alter. In: Verh. dtsh. Ges. Kreisl.-Forsch. 24 (1958), S. 248-253.

- 7) Bes, A., L. Arbus, Y. Lazorthes, M. Escande, M. Delpla, J. P. Marc Vergne: Hemodynamic and Metabolic Studies in "Coma Dépassé". A Search for a Biological Test of Death of the Brain. In: Cerebral Blood Flow. Hrsg. v. M. Brock, C. Fieschi, D. H. Ingvar, N. A. Lassen, K. Schürmann. Berlin, Heidelberg, New York 1969, S. 213-215.
- 8) Betz, E., H. Brandt, M. Csornai: Ionic Control of pial arterial resistance. In: Blood Flow and Metabolism in the Brain. Hrsg. v. M. Harper, B. Jennett, D. Miller, J. Rowan. Churchill Livingstone, Edinburgh, London, New York 1975, S. 9.12-9.16.
- 9) Betz, E., R. Kozak: Der Einfluß der Wasserstoffionen-konzentration der Gehirnrinde auf die Regulation der kortikalen Durchblutung. In: Pflügers Arch. ges. Physiol. 293 (1967), S. 56-67.
- 10) Bleyaert, Achiel L., Edwin M. Nemoto, Peter Safar, S. William Stezoski, John Moossy, Gutti R. Rao, John Mickell: Thiopental Amelioration of Postischemic Encephalopathie in Monkeys. In: Acta Neurol. Scand. Suppl. 56 (1977), S. 144.
- 11) Breivik, Harald, Peter Safar, Pat Sands, R. Fabritius, Bjorn Lind, Paul Lust, Arsent Mullie, Malcolm Orr, Hans Renck, James V. Snyder: Clinical Feasibility Trials of Barbiturate Therapy after Cardiac Arrest. In: Crit. Care Med. 6 (1978), S. 228-244.
- 12) Brennan, Robert W.: Resuscitation from Metabolic Coma and Encephalitis. In: Crit. Care Med. 6 (1978), S. 277-283.

- 13) Brock, M., A. A. Hadjidimos, K. Schürmann: Possible Adverse Effects of Hyperventilation on rCBF during the Acute Phase of Total Proximal Occlusion of a Main Cerebral Artery. In: Cerebral Blood Flow. Hrsg. v. M. Brock, C. Fieschi, D. H. Ingvar, N. A. Lassen, K. Schürmann. Berlin, Heidelberg, New York 1969, S. 254-257.
- 14) Brock, M., J. Beck, E. Markakis, H. Dietz: Intracranial pressure gradients associated with experimental cerebral embolism. In: Stroke 3 (1972), S. 123-130.
- 15) Bruce, Derek A., Thomas A. Gennarelli, Thomas W. Langfitt: Resuscitation from Coma due to Head Injury. In: Crit Care Med. 6 (1978), S. 254-269.
- 16) Byrom, F. B.: The pathogenesis of hypertensive encephalopathy and its relation to the malignant phase of hypertension. Experimental evidence from the hypertensive rat. In: LancetII 201 (1954), S. 201-211.
- 17) Curtis, D. R.: Actions of Drugs on Single Neurons in Spinal Cord and Thalamus. In: Brit. Med. Bull. 21 (1965), S. 5-9.
- 18) Eisele, G.: Das Hirnödem und seine Behandlung mit Dexamethason. Darmstadt 1976 (=Scripta medica Merck Bd. 8).
- 19) Ekström-Jodal, B., E. Häggendal: Cerebral Blood Flow in Patients with Chronic Respiratory Insufficiency, With Special Regard to Induced Acute Changes of the Blood Gas Situation. In: Cerebral Blood Flow. Hrsg. v. M. Brock, C. Fieschi, D. H. Ingvar, N. A. Lassen, K. Schürmann. Berlin, Heidelberg, New York 1969, S. 82-85.

- 20) Ekström-Jodal, B., E. Häggendal, N. J. Nilsson, B. Norbäck: Changes of the Transmural Pressure- the Probable Stimulus to Cerebral Blood Flow Autoregulation. In: Cerebral Blood Flow. Hrsg. v. M. Brock, C. Fieschi, D. H. Ingvar, N. A. Lassen, K. Schürmann. Berlin, Heidelberg, New York 1969, S. 89-93.
- 21) Fieschi, C., A. Agnoli, M. Prencipe, N. Battistini, L. Bozzao, M. Nardini: Impairment of regional vasomotor response of cerebral vessels to hypercarbia in vascular diseases. In: Europ. Neurol. 2 (1969), S. 13-30.
- 22) Finnerty, F. A., L. Witkin, J. F. Fazekas: Cerebral hemodynamics during cerebral ischemia induced by acute hypotension. In: J. Clin. Invest. 33 (1954), S. 1227-1232.
- 23) Flohr, H., W. Pöll, M. Brock: Regulation of spinal cord blood flow. In: Brain and Blood Flow. Hrsg. v. R. W. Ross Russell. London 1971, S. 406-409.
- 24) Frey, R., A. Madjidi, K. Stoßbeck: The Role of Ketamin in Disaster Medicine. Nicht veröffentlichter Vortrag, gehalten auf dem "7. Weltkongreß der Anaesthesie" vom 14. - 21. Sept. 1980 in Hamburg.
- 25) Fritsche, P., O. Mayrhofer: Grenzsituationen in der Anaesthesie und Wiederbelebung (Anhang: Die Festlegung des Zeitpunktes des Todes). In: Lehrbuch der Anaesthesiologie. Hrsg. v. H. Benzer, R. Frey, W. Hügin, O. Mayrhofer, 4. Aufl. Berlin, Heidelberg, New York 1977, S. 872-877.

- 26) Gottstein, U., K. Held: The Effects of Hemodilution Caused by Low Molecular Weight Dextran on Human Cerebral Blood Flow and Metabolism. In: Cerebral Blood Flow. Hrsg. v. M. Brock, C. Fieschi, D. H. Ingvar, N. A. Lassen, K. Schürmann. Berlin, Heidelberg, New York 1969, S. 104-105.
- 27) Gottstein, U., K. Held, H. Büttner, W. Berghoff: Continuous monitoring of arterial and cerebral venous glucose differences in human subjects during intravenous infusion of glucose and insulin. In: Research on cerebral circulation. Hrsg. v. J. S. Meyer, M. Reivich, H. Lechner, O. Eichhorn, Bd. 4. Springfield/Ill. 1970, S. 205-210.
- 28) Gottstein, U., K. Held, H. Sebening, G. Walpurger: Der Glucoseverbrauch des menschlichen Gehirns unter dem Einfluß intravenöser Infusionen von Glucose, Glucagon und Glucose- Insulin. In: Klin. Wschr. 43 (1965), S. 965-975.
- 29) Gottstein, U., K. Held, W. Müller, W. Berghoff: Utilization of ketone bodies by the human brain. In: Research on cerebral circulation. Hrsg. v. J. S. Meyer, M. Reivich, H. Lechner, O. Eichhorn, Bd. 5. Springfield/Ill. 1972, S. 137-145.
- 30) Grenvik, Ake, David J. Powner, James V. Snyder, Michael G. Loughhead: Cessation of Therapy in Terminal Illness and Brain Death. In: Crit. Care Med. 6 (1978), S. 284-291.
- 31) Hadjidimos, A. A., M. Brock, P. Baum, K. Schürmann: Cessation of Cerebral Blood Flow in Total Irreversible Loss of Brain Function. In: Cerebral Blood Flow. Hrsg. v. M. Brock, C. Fieschi, D. H. Ingvar, N. A. Lassen, K. Schürmann. Berlin, Heidelberg, New York 1969, S. 209-212.

- 32) Harper, A. M., Autoregulation of cerebral blood flow: Influence of arterial blood pressure on blood flow through cerebral cortex. In: J. Neurol. Neurosurg. Psychiat. 29 (1966), S. 398-403.
- 33) Held, K., U. Gottstein, W. Niedermayer: CBF in Non-Pulsatile Perfusion. In: Cerebral Blood Flow. Hrsg. v. M. Brock, C. Fieschi, D. H. Ingvar, N. A. Lassen, K. Schürmann. Berlin, Heidelberg, New York 1969, S. 94-95.
- 34) Heller, W., J. Hausdörfer: Stoffwechseluntersuchungen nach isoliertem Schädel-Hirn-Trauma unter besonderer Berücksichtigung therapeutischer Maßnahmen. Nicht veröffentlichter Vortrag, gehalten auf dem internationalen Symposion über "Lebensrettung" vom 6.-8. März 1980 in Mainz.
- 35) Herrschaft, Horst: Gehirndurchblutung und Gehirnstoffwechsel. In: Fortschr. Neurol. Psychiat. 44 (1976), S. 195-322.
- 36) Herrschaft, H., F. Gleim: Relationship between circulation time and regional cerebral blood flow in cerebrovascular diseases. In: Neuroradiology 3 (1972), S. 199-209.
- 37) Hirsch, H.: Die Erholung des Elektrokortikogramms nach kompletter und inkompletter Ischämie und die Wiederbelebenszeit des Gehirns. Nicht veröffentlichter Vortrag, gehalten auf dem internationalen Symposion über "Lebensrettung" vom 6. - 8. März 1980 in Mainz.
- 38) Hoff, Julian T.: Resuscitation in Focal Brain Ischemia. In: Crit. Care Med. 6 (1978), S. 245-253.

- 39) Hossmann, K. A.: Wiederbelebung des Hirns (Einführung). Nicht veröffentlichter Vortrag, gehalten auf dem internationalen Symposium über "Lebensrettung" vom 6. - 8. März 1980 in Mainz
- 40) Hossmann, K. A., Y. Olsson: Functional Aspects of Abnormal Protein Passage across the Blood-Brain-Barrier. In: Steroids and Brain Edema. Hrsg. v. H. J. Reulen, K. Schürmann. Berlin, Heidelberg, New York 1972, S. 9-17.
- 41) Ingvar, D. H., N. A. Lassen: The blood flow of the cerebral cortex determined by Krypton-85. In: Acta Physiol. Scand. 54 (1962), S. 325-338.
- 42) Ingvar, D. H., J. Risberg: Influence of mental activity upon regional cerebral blood flow in man. A preliminary study. In: Acta Neurol. Scand. Suppl. 14 (1965), S. 183-186.
- 43) Jones, J. V., S. Strandgaard, E. T. McKenzie, W. Fitch, T. D. V. Lowrie, A. M. Harper: Autoregulation of cerebral blood flow in chronic hypertension. In: Blood Flow and Metabolism in the Brain. Hrsg. v. M. Harper, B. Jennett, D. Miller, J. Rowan. Churchill Livingstone, Edinburgh, London, New York 1975, S. 5.10-5.13.
- 44) Kety, S. S., C. F. Schmidt: The determination of cerebral blood flow in man by the use of nitrous oxide in low concentrations. In: Amer. J. Physiol. 143 (1945), S. 53-66.
- 45) Klatzo, Igor: Pathophysiological Aspects of Brain Edema. In: Steroids and Brain Edema. Hrsg. v. H. J. Reulen, K. Schürmann. Berlin, Heidelberg, New York 1972, S. 1-8.

- 46) Kogure, K., P. Scheinberg, O. M. Reinmuth, M. Fujishima, M. Busto: Mechanisms of cerebral vasodilatation in hypoxia. In: J. appl. Physiol. 29 (1970), S. 223-229.
- 47) Langfitt, T. W., J. D. Weinstein, N. F. Kassell, H. M. Shapiro: Cerebrovascular Dilatation and Compression in Intracranial Hypertension. In: Cerebral Blood Flow. Hrsg. v. M. Brock, C. Fieschi, D. H. Ingvar, N. A. Lassen, K. Schürmann. Berlin, Heidelberg, New York 1969, S. 177-178.
- 48) Madjidi, A.: Gamma-Hydroxybutyrat, ein neues intravenöses Narkoticum. In: Der Anaesthesist 16 (1967), S. 6-9.
- 49) Marshall, Merlin: Neuroanaesthesia. London 1979.
(= Current Topics in Anaesthesia Series. Hrsg. v. Stanley A. Feldman, Cyril F. Scurr, Bd. 8).
- 50) Mullie, Arsent, P. Lust, K. Vandeveld, G. Vanhoonacker, J. Penninck, L. Vanhove: Cerebral Resuscitation. Nicht veröffentlichter Vortrag, gehalten auf dem internationalen Symposium über "Lebensrettung" vom 6. - 8. März 1980 in Mainz.
- 51) Negovski, V. A.: Fortschritte der "Reanimatologie". Nicht veröffentlichter Vortrag, gehalten auf dem internationalen Symposium über "Lebensrettung" vom 6. - 8. März 1980 in Mainz.
- 52) Nemoto, Edwin M.: Pathogenesis of Cerebral Ischemia-Anoxia. In: Crit. Care Med. 6 (1978), S. 203-214.

- 53) Nemoto, Edwin M., Achiel L. Bleyaert, S. William Stezoski, John Moossy, Gutti R. Rao, Peter Safar: Global Brain Ischemia: A Reproducible Monkey Model. In: *Stroke* 8 (1977), S. 558-564.
- 54) Nornes, H., G. Sundbärg: Simultaneous recording of the ventricular fluid pressure and epidural pressure. In: *Europ. Neurol.* 7 (1972), S. 364-372.
- 55) Olesen, Jes: Cerebral Blood Flow: Methods for measurement, regulation, effects of drugs and changes in disease. In: *Acta Neurol. Scand. Suppl.* 50 (1974), S. 1-134.
- 56) Palvölgyi, R.: Paradoxical rCBF Reactions in Intracranial Tumors. In: *Cerebral Blood Flow*. Hrsg. v. M. Brock, C. Fieschi, D. H. Ingvar, N. A. Lassen, K. Schürmann. Berlin, Heidelberg, New York 1969, S. 176.
- 57) Paton, W. D. M., R. N. Speden: Anaesthetics and the Central Nervous System. In: *Brit. Med. Bull.* 21 (1965), S. 44-48.
- 58) Reivich, M., G. Isaacs, E. Evarts, S. S. Kety: The effect of slow wave sleep and rem sleep on regional cerebral blood flow in cats. In: *J. Neurochem.* 15 (1968), S. 301-306.
- 59) Reivich, M., W. J. S. Marshall, N. Kassell: Loss of Autoregulation Produced by Cerebral Trauma. In: *Cerebral Blood Flow*. Hrsg. v. M. Brock, C. Fieschi, D. H. Ingvar, N. A. Lassen, K. Schürmann. Berlin, Heidelberg, New York 1969, S. 205-208.

- 60) Rossanda, M., E. Gordon: Cerebrospinal Fluid and Cerebral Venous pO_2 in Unconscious Patients with Brain Lesions. In: Cerebral Blood Flow. Hrsg. v. M. Brock, C. Fieschi, D. H. Ingvar, N. A. Lassen, K. Schürmann. Berlin, Heidelberg, New York 1969, S. 263-265.
- 61) Safar, Peter: Introduction: On the Evolution of Brain Resuscitation. In: Crit. Care Med. 6 (1978), S. 199-202.
- 62) Safar, Peter: Pathophysiology of Acute Central Nervous System Failure. In: Emergency Medicine. Hrsg. v. G. R. Schwartz, Peter Safar, J. H. Stone, P. B. Storey, D. K. Wagner. Philadelphia 1978, S. 116-145.
- 63) Safar, Peter: The Mechanisms of Dying and their Reversal. In: Emergency Medicine. Hrsg. v. G. R. Schwartz, Peter Safar, J. H. Stone, P. B. Storey, D. K. Wagner. Philadelphia 1978, S. 17-49.
- 64) Safar, Peter: Wiederbelebung des Gehirns. Nicht veröffentlichter Vortrag, gehalten auf dem internationalen Symposium über "Lebensrettung" vom 6. - 8. März 1980 in Mainz.
- 65) Safar, Peter: Cardiopulmonary Cerebral Resuscitation. Stavanger 1981.
- 66) Safar, Peter, Achiel L. Bleyaert, Edwin M. Nemoto, John Moossy, John Sassano, S. William Stezoski: Effects of CPR Advanced Life-Support Variables on Neurologic Recovery in Animals. Nicht veröffentlichter Vortrag, gehalten auf der "3rd Purdue Conference on Cardiac Defibrillation and CPR" vom 11. - 13. Sept. 1979 in W. Lafayette, Indiana.

- 67) Safar, Peter, Achiel L. Bleyaert, Edwin M. Nemoto, John Moossy, James V. Snyder: Resuscitation after Global Brain Ischemia-Anoxia. In: Crit. Care Med. 6 (1978), S. 215-227.
- 68) Safar, Peter, Edwin M. Nemoto: Brain Resuscitation. In: Acta anaesth. scand. suppl. 70 (1978), S. 60-74.
- 69) Safar, Peter, S. William Stezoski, Edwin M. Nemoto: Amelioration of Brain Damage after 12 Minutes Cardiac Arrest in Dogs. In: Arch. Neurol. 33 (1976), S. 91-95.
- 70) Samii, M.: Wiederbelebung des Gehirns aus der Sicht des Neurochirurgen. Nicht veröffentlichter Vortrag, gehalten auf dem internationalen Symposium über "Lebensrettung" vom 6. - 8. März 1980 in Mainz.
- 71) Sassano, J., G. Eschel, P. Safar, S. W. Stezoski: Hyperthermic Cardiac Arrest in Monkeys. In: Crit. Care Med. 9 (1981), S. 409-410.
- 72) Shapiro, W., A. J. Wassermann, J. L. Patterson: Human cerebrovascular response to combined hypoxia and hypercapnia. In: Circ. Res. 19 (1966), S. 903-910.
- 73) Skinhøj, E., N. A. Lassen, K. Høedt-Rasmussen: Cerebellar blood flow in man. In: Arch. Neurol. 10 (1964), S. 464-467.
- 74) Steingass, U., A. Aulich, F. Fischer: Anwendung von Natrium-Gamma-Hydroxybutyrat bei der Computertomographie. In: Neue Untersuchungen mit Gamma-Hydroxybuttersäure. Berlin, Heidelberg, New York 1978 (= Anaesthesiologie und Intensivmedizin. Hrsg. v. R. Frey, Bd. 110).

- 75) Strahl, U., F. Bork, G. Schütze, H. Schulz: Ergebnisse bei der Behandlung des apallischen Syndroms. Nicht veröffentlichter Vortrag, gehalten auf dem internationalen Symposium über "Lebensrettung" vom 6. - 8. März 1980 in Mainz.
- 76) Strandgaard, S., E. T. MacKenzie, J. W. Jones, A. M. Harper: Studies on cerebral blood flow following "breakthrough" of autoregulation. In: Blood Flow and Metabolism in the Brain. Hrsg. v. M. Harper, B. Jennett, D. Miller, J. Rowan. Churchill Livingstone, Edinburgh, London, New York 1975, S. 5.15-5.16.
- 77) Taylor, A. R.: Disturbance of Autoregulation Following Head Injury - Acute and Chronic Observations. In: Cerebral Blood Flow. Hrsg. v. M. Brock, C. Fieschi, D. H. Ingvar, N. A. Lassen, K. Schürmann. Berlin, Heidelberg, New York 1969, S. 202-204.
- 78) Wahl, M., P. Deetjen, K. Thureau, D. H. Ingvar, N. A. Lassen: Micropuncture evaluation of the importance of perivascular pH for the arteriolar diameter on the brain surface. In: Pflügers Arch. ges. Physiol. 316 (1970), S. 152-163.
- 79) White, C. W., R. R. Allarde, H. A. McDowall: Anaesthetic management for carotid artery surgery. In: JAMA 202 (1968), S. 1023-1027.
- 80) Wilkinson, I. M. S., J. W. D. Bull, G. K. Du Boulay, J. Marshall, R. W. Ross Russell, L. Symon: Regional blood flow in the normal cerebral hemisphere. In: J. Neurol. Neurosurg. Psychiat. 32 (1969), S. 367-378.

- 81) Winsö, I.: Cerebral blood flow at hyperventilation. The interrelation between oxygen and carbon dioxide tensions in the cerebrovascular response to hyperventilation in dogs. Med Diss. Göteborg 1971.
- 82) Wollmann, H., A. L. Smith, S. C. Alexander: Effects of General Anaesthetics in Man on the Ratio of Cerebral Blood Flow to Cerebral Oxygen Consumption. In: Cerebral Blood Flow. Hrsg. v. M. Brock, C. Fieschi, D. H. Ingvar, N. A. Lassen, K. Schürmann. Berlin, Heidelberg, New York 1969, S. 242-243.

Lebenslauf

28. Dezember 1956	geboren in Göppingen als Sohn des Apothekers Dr. rer. nat. Joachim Klotz und seiner Ehefrau Martha, geb. Eh
April 1963	Besuch der Grundschule
-Dezember 1966	Auerschule in Karlsruhe-Durlach 1/4 Jahr Schillerschule in Groß-Gerau 3 3/4 Jahre
Januar 1967	Besuch des Prälat Diehl-Gymnasiums in
- Mai 1975	Groß-Gerau
Mai 1975	Reifeprüfung im mathematisch-naturwissenschaftlichen Zweig
April 1976	Medizinstudium an der Johannes Gutenberg-Universität in Mainz
- Mai 1982	
März 1978	Ärztliche Vorprüfung
März 1979	I. Abschnitt der Ärztlichen Prüfung
März 1981	II. Abschnitt der Ärztlichen Prüfung
April 1981	Absolvent des Praktischen Jahres an
- März 1982	den Städtischen Kliniken Kemperhof in Koblenz im Wahlfach Urologie
Mai 1982	III. Abschnitt der Ärztlichen Prüfung

